

ヒト歯周病における腸内細菌叢の免疫学的役割

田中芳彦

福岡歯科大学 機能生物化学講座 感染生物学分野

【研究の背景】

歯周病では、歯周病原細菌に反応してインターロイキン-17A (IL-17A) を産生するヘルパーT 細胞 Th17 を介した免疫応答による病態悪化が注目されているが、その免疫応答から病態悪化に至る機構は十分に解明されていない。我々は最近、腸での免疫応答が歯周病の発症と重症化を引き起こす仕組みをマウスで解明した¹⁾。歯周病原細菌に反応する Th17 細胞 (以下、責任 Th17 細胞と呼ぶ) が「腸(誘導組織)」で腸内細菌叢の影響を受けて誘導された後、歯周病原細菌による口腔感染を契機に責任 Th17 細胞が「口腔(実行組織)」へ移動して歯周病の病態を形成する「腸-口腔連関」の存在を歯周病感染モデルマウスの評価系で明らかにした。しかし、腸内細菌叢による歯周病の免疫応答の詳細なメカニズムは不明である。抗菌剤投与で腸内細菌叢の一部を破壊すると、責任 Th17 細胞の反応を介して歯周病の病態が変化することを見出している¹⁾。腸内細菌叢を変えることで歯周病の予防法や治療法を開発できる可能性がある。

【目 的】

本研究の目的は、我々が明らかにしてきた腸-口腔連関の研究基盤において未解決な歯周病の免疫応答の機序を解明するために、ヒト腸内細菌叢を解析することである。また、ヒト腸内細菌叢をマウスに定着させて腸内細菌叢が影響する歯周病の免疫応答を解析し、歯周病の新たな予防法・治療法を開発することである。

【方 法】

- ① 歯周病患者の腸内細菌叢の解析
 - ・ 歯周治療学的解析: 未治療の歯周炎患者と対照の健常者を対象に臨床症状やスクレーピング等の歯肉組織検査をする。
 - ・ 腸内細菌叢の解析: ヒト便を対象に次世代シーケンサーにより腸内細菌叢を解析する。
- ② 腸内細菌叢が歯周病の病態に及ぼす影響の解明
 - ・ 歯周病患者マウスの作成: 計画①で採取した腸内細菌叢をマウスへ便移植する。
 - ・ 歯周病患者マウスの病態評価: 歯周病感染モデルマウスの評価系で、歯周病患者マウスでは歯周病の病態が増悪し感受性になり、健常者マウスで歯周病に抵抗性になるか検証する。
- ③ 健常者の腸内細菌叢の移植による治療法の開発
 - ・ 健常者の便移植: 歯周病患者マウスが、健常者の便移植で歯周病に抵抗性になるか検証する。
- ④ 歯周病患者におけるメタボロミクス解析
 - ・ 腸内細菌叢の代謝産物の解析: 未治療の歯周炎患者と対照の健常者を対象にメタボロミクス解析を行う。

【結 果】

未治療の歯周炎患者と対照の健常者を対象に臨床症状やスクレーピング等の歯肉組織検査を計画に従って実施した。歯周炎患者と健常者の便を採取して、次世代シーケンサーによって腸内細菌叢の解析を実施し、両群において多様性が異なる

る結果を得た。マウスに歯周炎患者ならびに健常者の便移植を行い、疾患感受性のある歯周病患者マウス、ならびに抵抗性のある健常者マウスを作成した。歯周病感染モデルマウスの実験系で病態を評価したところ、歯周病患者マウスでは歯周病の病態が増悪し感受性になり、健常者マウスで歯周病に抵抗性になる実験結果を得た。疾患感受性のある歯周病患者マウスを対象に、健常者便を便移植して歯周病患者マウスの病態を評価したところ、便移植によって歯周病に抵抗性になる傾向を見出した。未治療の歯周炎患者と対照の健常者の便を対象にメタボロミクス解析を実施したところ、両群の間で代謝産物に異なる傾向がある結果を得た。このように研究計画に従っておおむね順調に推進し実験結果を得ることができた。

【考 察】

本研究の解析から、ヒト歯周病患者の腸内細菌叢では健常者と比較して腸内細菌の構成と代謝産物に異なる傾向があることを見出した。これらの代謝産物の中に T 細胞の分化に影響するものが含まれており、責任 Th17 細胞の分化や増殖に影響していることが示唆された。このような代謝産物の産生に関与する腸内細菌の存在が考えられる。その点に一致して、歯周病患者では腸内細菌叢の腸内細菌の構成が健常者とは異なる傾向が確認されている。このように腸－口腔連関が口腔感染症で重要な病態メカニズムであることが示唆された。また、口腔感染症における腸－口腔連関の重要性は細菌感染による歯周病だけではなく、真菌感染による口腔カンジダ症でも同様の役割を果たしていることを解明した²⁾。加えて、真菌感染症において IL-17A は感染防御に重要な役割を果たしており、免疫細胞のシグナル分子が欠損すると真菌感染症において重症化すること明らかにした³⁾。歯周病患者マウスに健常者の便移植することで歯周病の重症化が抑制されたことから、歯周病において歯周基本治療に加えて糞便移植療法を実施すれば相乗効果を期待できる可能性がある^{4,5)}。また、病態の原因に関わる腸内細菌を特定すれば新たな予防法や治療法につながるであろう。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

今後は本研究結果に基づいて福岡歯科大学 歯周病学や医科の研究チームと連携を強化して、ヒト歯周病医療の臨床応用研究へと成果を移転していく計画である。将来的にはヒトを対象に、次世代シーケンサーによる歯周病発症予測のヒト腸内細菌叢のスクリーニング系構築、腸内細菌製剤のドラッグリポジショニングによる歯周病感受性の改善、歯周病患者マウスによるテラーメド腸内細菌叢の治療法の構築といったヒトへの応用を想定した研究の準備を進めていく。また、知見を関節リウマチ等の Th17 細胞が関わる他の免疫疾患へ展開できることが期待できる。

【参考・引用文献】

1. Nagao, J., Kishikawa, S., Tanaka, H., Toyonaga, K., Narita, Y., Negoro-Yasumatsu, K., Tasaki, S., Arita-Morioka, K., Nakayama, J., and Tanaka, Y. Pathobiont-responsive Th17 cells in gut-mouth axis provoke inflammatory oral disease and are modulated by intestinal microbiome. *Cell Rep.* 40: 111314, 2022. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111314 【謝辞掲載あり_the SENSHIN Medical Research Foundation】
2. Toyonaga, K., Kishikawa, S., Nagao, J., Iwanuma, A., Iwai, S., and Tanaka, Y. Adaptor protein CARD9 is required for systemic host defense against *Candida auris* through the contribution of neutrophils. *iScience.* 28: 113864. 2025. doi: 10.1016/j.isci.2025.116364 【謝辞掲載あり_the SENSHIN Medical Research Foundation】
3. Kaji, E., Nagao, J., Kishikawa, S., Toyonaga, K., Tasaki, S., Iwai, S., Nakagami, M., Iwanuma, A., Ikeda, M., and Tanaka, Y. Fungal pathogen-responsive Th17 cells in gut-mouth axis enhance protection against oropharyngeal candidiasis. *iScience.* 28: 112675. 2025. doi: 10.1016/j.isci.2025.112675 【謝辞掲載あり_the SENSHIN Medical Research Foundation】
4. 田中芳彦. 腸－口腔連関による口腔感染症の免疫応答の仕組み. *日本口腔科学会雑誌* 74(1): 1-7, 2025. doi: 10.11277/stomatology.74.1 【謝辞掲載あり_先進医薬研究振興財団】
5. 田中芳彦. 腸内環境が歯周病の重症化を引き起こす仕組み－歯周病原細菌に応答する免疫細胞が腸から歯肉へ－. *日本顎顔面インプラント学会誌* 24(4): 印刷中, 2025. 【謝辞掲載あり_先進医薬研究振興財団】