2025年度（第50回）学術研究振興資金　学術研究報告

学　校　名	**福　岡　歯　科　大　学**	研究所名等	
研 究 課 題	腸内環境が引き起こす歯周病の病態の解明 −腸内細菌の代謝が担う免疫治療戦略−	研 究 分 野	医　　学
キーワード	①歯周病　②腸内環境　③免疫応答　④感染実験　⑤感染症		

〇研究代表者

氏　　名	所　　属	職　　名	役　割　分　担
田　中　芳　彦	福岡歯科大学 口腔歯学部	教　　授	総括、主な研究の遂行

〇研究分担者

氏　　名	所　　属	職　　名	役　割　分　担
永　尾　潤　一	福岡歯科大学 口腔歯学部	准　教　授	動物実験、微生物解析

腸内環境が引き起こす歯周病の病態の解明
－腸内細菌の代謝が担う免疫治療戦略－

1. 研究の目的

歯周病では、歯周病原細菌に応答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。代表者らは最近、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。歯周病原細菌に応答する責任 Th17 細胞が「腸（誘導組織)」で腸内細菌叢がもたらす腸内環境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」の存在を世界に先駆けて立証し、研究成果を発表した。今後、本研究成果を起点に「腸→口腔(歯周病)」へパラダイム転換が加速することが予想される。しかし、腸内環境による歯周病の免疫応答調節の詳細なメカニズムは不明である。

本研究の目的は､代表者ら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腸内環境が引き起こす歯周病の病態を解明するために、次世代シーケンサー（細菌叢解析）とメタボロミクス（代謝解析）を用いてヒト腸内細菌叢の特性を解析することである。また、ヒト腸内細菌叢を無菌マウスに定着させたヒト腸内細菌叢マウスを創生して腸内細菌叢が影響する歯周病の免疫応答を解析し、歯周病感染モデルマウスの評価系を活用して糞便微生物移植への基礎的データを蓄積し、最終的には腸内細菌の代謝が担う歯周病の新たな免疫治療戦略の開発に向けた臨床へのトランスレーション研究の実施へ展開するねらいがある。

2. 研究の計画

(1) ヒト歯周病における腸内細菌叢の役割の解明

① 歯周病患者における腸内細菌叢の解析

前年度に引き続き、下記 a)- c)について、未治療の中等度以上の歯周炎患者と対照の健常者をそれぞれ30人を目標に継続する。

a) 歯周治療学的解析：本研究をヒト歯周病研究に発展させるため、未治療の中等度以上の歯周炎患者と対照の健常者を対象に治療前後の歯肉組織検査をする。また、血清サイトカインやケモカイン等を測定し、歯周炎の重症度との関連を確認する。

b) 影響要因の解析：問診票や診療情報から身長・体重、飲酒・喫煙、便秘・下痢、運動習慣、睡眠時間、基礎疾患や合併症・既往歴、服薬、健康食品、食生活習慣等を収集し、歯周炎の重症度との関連を確認する。

c) 腸内細菌叢の解析：次世代シーケンサーにより糞便から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

無菌マウスに患者ならびに健常者の便移植を行い、ヒト腸内細菌叢マウスを作成する。ヒト腸内細菌叢マウスでは、ヒト腸内細菌叢や便のメタボロミクス解析についてドナー特性を同等に再現することが知られている。

b) ヒト化マウスの歯周病の病態：歯周病の原因菌の中で*Porphyromonas gingivalis*はred complexに分類される最も病原性が高い強力な歯周病原細菌である。代表者らは物理的な手法ではなく歯周病原細菌を感染させる歯周病感染モデルマウスの評価系の構築に成功し、生理的な条件で歯周病のさまざまな予防法・治療法の安定的な評価が可能になった。腸内細菌がいない無菌マウスでは歯周病を起こさない。ヒト腸内細菌叢マウスを歯周病感染モデル実験の評価系で病態のモニターや顕微鏡を用いて解析する。

(2) ヒト腸内細菌叢の再構築や最適化による歯周病の新たな治療法の開発

③ 健常者の腸内細菌叢の移植による治療法の開発

a) 健常者の便移植：計画②で樹立した疾患感受性のある歯周病ヒト腸内細菌叢マウスが、健常者の便移植により歯周病に抵抗性になる（＝改善する）か検証する。計画通りに進まない時は、腸内細菌叢を抗菌剤で破壊した後に便移植して解析する。

④ 細菌製剤や細菌種による治療法の開発

a）細菌製剤による再構築：計画③と同様の手法で、細菌製剤で歯周病に対して抵抗性になるか検証する。予備実験で、細菌製剤の投与で責任Th17細胞が減少することを見出しており、歯周病に抵抗性になることが予測される。

3. 研究の成果

(1) ヒト歯周病における腸内細菌叢の役割の解明

① 歯周病患者における腸内細菌叢の解析

a）歯周治療学的解析：前年度に引き続き、未治療の中等度以上の歯周炎患者17人と対照の健常者19人で累計36人を対象に治療前後の歯肉組織検査を実施しており、本年度の目標の累計30人を達成した。また、血清サイトカインやケモカイン等を測定し、歯周炎の重症度との関連を確認した。

b）影響要因の解析：問診票や診療情報から身長・体重、飲酒・喫煙、便秘・下痢、運動習慣、睡眠時間、基礎疾患や合併症・既往歴、服薬、健康食品、食生活習慣等を収集した。これまでのところ食生活習慣のデータなどに異なる傾向の影響要因を認めた。

c）腸内細菌叢の解析：次世代シーケンサーにより糞便から腸内細菌叢を解析した。歯周炎患者と健常者の比較で、β多様性解析において群間の腸内細菌叢の多様性が異なる結果を得た。また、群間の菌種の比較解析においてそれぞれの群で異なる菌種が優勢に存在することを示す結果を得た。

② 腸内細菌叢が歯周病の病態に及ぼす影響の解明

前年度に引き続き、無菌マウスに患者ならびに健常者の便移植を行い、ヒト腸内細菌叢マウスを作成した。ヒト腸内細菌叢マウスの実験を加速するために前年度に補強した無菌マウスシステムを有効に活用して研究を進めた。

b）ヒト化マウスの歯周病の病態：本年度にマルチスタックモジュールを補強した顕微鏡システムを活用して、歯周病感染モデル実験の評価系で、ヒト腸内細菌叢マウスの歯周病の病態をモニターし、顕微鏡を用いて解析した。歯周病ヒト腸内細菌叢マウスではドナーの病態を反映して歯周病が増悪化する患者がいることがわかった。また、健常者ヒト腸内細菌叢マウスでは歯周病が増悪化しなかった。

(2) ヒト腸内細菌叢の再構築や最適化による歯周病の新たな治療法の開発

③ 健常者の腸内細菌叢の移植による治療法の開発

a）健常者の便移植：計画②で樹立した疾患感受性のある歯周病ヒト腸内細菌叢マウスが、健常者の便移植により歯周病に抵抗性になるか検証した。具体的には、歯周病ヒト腸内細菌叢マウスに健常者の便を移植すると、歯周病の増悪化が抵抗性となる健常者の便を見出すことに成功した。すべての健常者の便が抵抗性を引き起こすわけではないことがわかった。

④ 細菌製剤や細菌種による治療法の開発

a）細菌製剤による再構築：計画③と同様の手法で、細菌製剤で歯周病に対して抵抗性になるか検証した。歯周病ヒト腸内細菌叢マウスに細菌製剤を投与した後に、歯周病感染モデル実験の評価系で確認したところ、病態の増悪化が改善される傾向を認めた。予防法や治療法に応用できる可能性を見出した。

4. 研究の反省・考察

代表者らの研究グループは、腸での Th17 細胞による免疫応答が細菌感染症である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。Th17 細胞は真菌感染症である口腔カンジダ症において真菌排除に必須の役割を果たすが、腸での Th17 細胞による免疫応答が口腔カンジダ症の病態に及ぼす影響は不明であった。本研究を遂行する過程で、細菌感染症の歯周病のみならず真菌感染症の口腔カンジダ症においても、腸で病原体に応答するようになった病原体特異的な Th17 細胞が腸から口腔へ移動して病態を制御することを明らかにして、*iScience* 誌に研究成果を公表することができた[研究発表(1)学会誌等②)]。社会的な関心が高く、WEB メディア Yahoo!Japan ニュースや新聞記事として南日本新聞「口腔カンジダ症重要化予防」・日本歯科新聞「高齢者に多いカンジダ症、食の改善で予防の可能性」など、多くのメディアで本

学術研究振興資金の研究成果が取り上げられた。先の研究成果に示したように、これまでのところ、研究計画を遂行しておおむね順調に研究は進行している。しかしながら、現代の科学技術の急速な進歩の中でさらに解像度を上げて実験を進めていく必要性に直面している。そのための方策として、次世代型フローサイトメーターやシングルセル解析による実験を取り入れて推進力を強化して今後の研究を展開していく。

5. 研究発表

(1)学会誌等

① 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*. ***iScience.*** 28: 113864. 2025.

② 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.

③ 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): 125-129, 2025。

(2)口頭発表

① Jun-ichi Nagao, Emi Kaji, Sari Kishikawa, Kenji Toyonaga, Sonoko Tasaki, Satoru Iwai, Aoba Iwanuma, Yoshihiko Tanaka. Mucosal immune network of Th17 cells via gut-mouth axis enhance protection against oropharyngeal candidiasis. The 54th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology. Himeji, December 10^{th}-12^{th} (12^{th}), 2025.

② Sari Kishikawa, Jun-ichi Nagao, Kenji Toyonaga, Aoba Iwanuma, Kanae Negoro-Yasumatsu, Sonoko Tasaki, Satoru Iwai, Yoshihiko Tanaka. Chronic oral infection induces cognitive dysfunction by migrating IL-17A producing immune cells to the brain. The 54th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology. Himeji, December 10^{th}-12^{th} (12^{th}), 2025.

③ 永尾潤一、田中芳彦。 腸-口腔連関による口腔感染症の制御。シンポジウム。第70回日本口腔外科学会総会・学術大会。福岡、11月15日、2025。

④ 永尾潤一、岸川咲吏、豊永憲司、岩沼青葉、根来（安松）香奈江、田崎園子、岩井覚、田中芳彦。 Red complex細菌応答性のTh17細胞に着目した歯周病病態形成の制御機構。第67回歯科基礎医学会学術大会・総会、北九州、9月5-7日、2025.

⑤ 岸川咲吏、永尾潤一、豊永憲司、岩沼青葉、岩井覚、田崎園子、根来（安松）香奈江、田中芳彦。歯周病原細菌感染は脳に免疫学的・神経学的変化を誘導する。第67回歯科基礎医学会学術大会・総会、北九州、9月5-7日、2025。

(3)出版物

なし