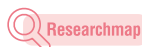




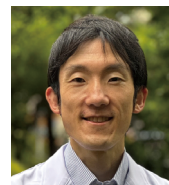
口腔バイオフィルムの栄養的な関係を強化する *Fusobacterium nucleatum* の代謝特性と歯周病への影響

歯学研究科 予防歯科学講座

講師 坂中 哲人

<https://researchmap.jp/sknk1022>

教授 久保庭 雅恵

https://researchmap.jp/MasaeKuboniwa_URL

研究の概要

バイオフィルムは多種多様な微生物の共生体であり、人体の中でも口腔との親和性が高く、歯周病の直接的な原因となる。近年、口腔バイオフィルムの「多即一」という二面性、即ち多の振る舞いが一つの機能として統合されるダイナミズムが病因の一つとして注目されている。*Fusobacterium nucleatum* は豊富な接着因子を介して多くの口腔細菌と結合する特性が知られているが、本研究では同菌が代謝物の交換を通じた異種細菌間の栄養的な相互作用を介して歯周病の発症と増悪に影響する可能性を示した。

研究の背景と結果

我々は過去に、初期定着菌 *Streptococcus gordonii* がアルギニン・オルニチンアンチポーター (ArcD) を利用してオルニチンを排出し、それが cross-feeding 機構により *F. nucleatum* のバイオフィルムとしての成長をサポートすることを示した。今回まず、*S. gordonii* との共培養時の *F. nucleatum* のメタボローム解析および遺伝子発現解析を行ったところ、*F. nucleatum* はオルニチンデカルボキシラーゼ (FN0501) という酵素の発現を高め、*S. gordonii* から供与されたオルニチンをブトレシンへと代謝することがわかった。実際に、*S. gordonii* の ArcD 欠損株との共培養時には *F. nucleatum* のブトレシン産生能は著しく低下することから、この反応は *S. gordonii* のアルギニン代謝と *F. nucleatum* のオルニチン代謝が掛け合わさることで生じるシナジー代謝であることを示した。

ブトレシンを含むポリアミンは、多くの細菌に対して様々な生理反応を引き起こすことが知られている。そこで代表的な歯周病菌である *Porphyromonas gingivalis* に対するポリアミンの効果を評価したところ、ブトレシンは *P. gingivalis* のバイオフィルム化を促進するだけでなく、そこからの離脱も促進することで、バイオフィルムとしての生活環を加速させることが示唆された。実際に3菌種を用いた混合バイオフィルム実験の結果、*S. gordonii* と *F. nucleatum* によるブトレシンが生じない条件 ($\Delta arcD$ 変異体) では、*P. gingivalis* のバイオフィルム化とそこからの離脱は有意に抑制された (図1)。さらに102名の歯垢サンプルを用いた解析の結果、歯周病重篤度の高い被験者において *S. gordonii* と *F. nucleatum* のブトレシン産生遺伝子モジュールと *P. gingivalis* 遺伝子は高い共起関係にあることが確認された (図2)。このことから *F. nucleatum* を中心とした栄養ネットワークが歯周病発症に関与する可能性が示された (図3)。

研究の意義と将来展望

歯周病が全身に及ぼす影響は口腸連関を中心に論じられるようになり、なかでも *F. nucleatum* は大腸がんとの関連が指摘され、その多面性に注目が集まっている。この多面性の根底に *F. nucleatum* の代謝特性が大きく関わっていることは十分考えられ、その特性の解明が待たれる。また歯周病はいったん増悪すると制圧が困難になり、もはや以前の状態に回復させることはできなくなることから、治療よりも予防に重点を置いて考えることが肝要であり、口腔バイオフィルムの栄養的な相互作用が病原性に及ぼす影響を深く理解し、それを基盤とした科学的な管理手法の確立が求められる。

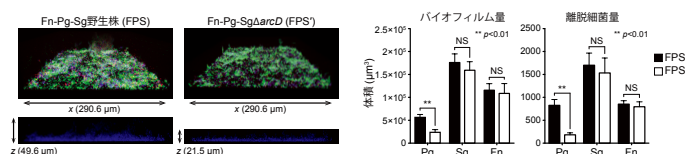


図1

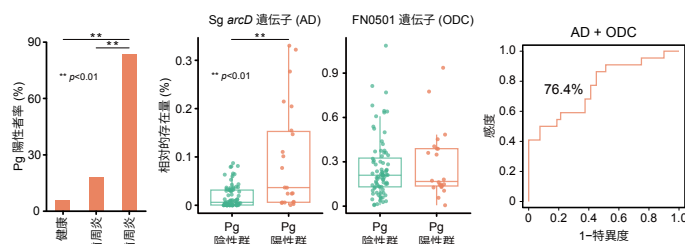


図2

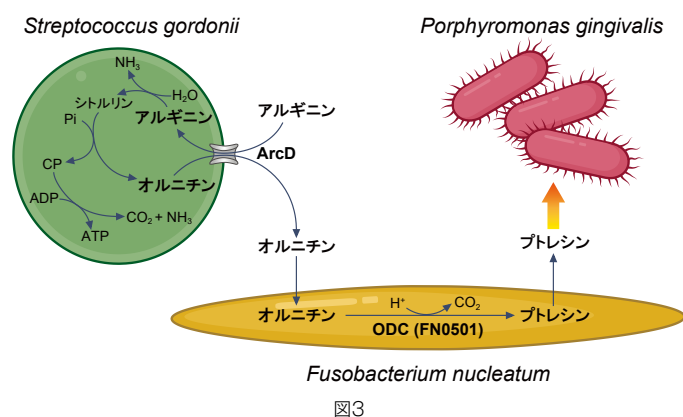


図3

特 許

論 文

Sakanaka, Akito; Kuboniwa, Masae et al. *Fusobacterium nucleatum* metabolically integrates commensals and pathogens in oral biofilms. *mSystems*. 2022, 7(4). doi: 10.1128/mSystems.00170-22

参考 URL

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2022/20220901_4

キーワード

歯周病、口腔バイオフィルム、メタボライト