

論文名 歯科先制医療：歯周病のリスク診断に基づくバイオフィーム管理

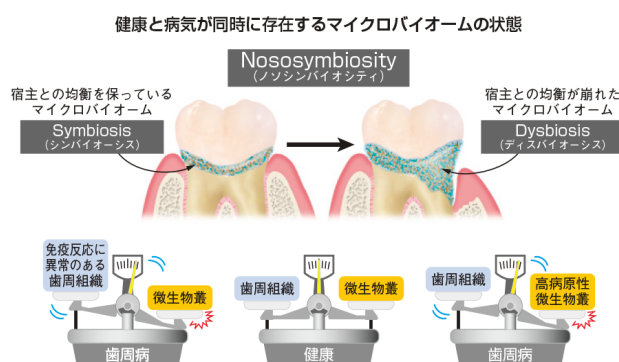
名前 天野 敦雄

所属 大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫学講座予防歯科学

1 歯科先制医療

口腔の2大疾患（う蝕と歯周病）はともに常在菌による慢性感染症である。う蝕は、微生物が発酵性糖質（砂糖、ブドウ糖、果糖、でんぷん）を代謝し、最終産物として排泄する酸によって歯が脱灰を受け発症する。病因が明確であるため、個々人の発症リスクを評価し対応策を講じることで、高確度で発症予防が可能である。

一方、歯周病は宿主ならびに口腔細菌叢の多要因が発症要因であるため、発症リスクの評価は簡単ではない。歯周病は歯周組織の抵抗力とバイオフィーム（歯垢、プラークとも呼ばれる）の病原性の間の均衡が崩壊することにより発症する（右図）¹⁾。この均衡を壊す因子が国内外で活発に探索されている。



近年、日本発世界初の研究成果として、バイオフィームの細菌叢解析、メタボローム解析により、歯周病の発症リスクの評価、あるいは歯周病進行の客観的モニタリングの臨床応用の可能性が示された。さらには、唾液から他の部位の疾患（糖尿病、動脈硬化など）のモニタリングの臨床応用の可能性も強く示されている。これらの手法により、う蝕・歯周病のみならず、全身疾患に対する歯科先制医療の道が開かれようとしている。これまでの我が国における研究成果の概要を以下に記載する。

2 先端のバイオフィーム細菌叢解析

バイオフィーム細菌叢の解析手法には次の4つの方法がある。

- メタゲノム解析：どのような菌がどのくらい存在しているのか
 - メタトランスクリプトーム解析：どんな機能の遺伝子がどれだけ発現しているのか
 - メタプロテオミクス解析：どんな機能のタンパク質がどれだけ発現しているのか
 - メタボローム解析：どの代謝経路が活性化し、どの代謝物が増減しているのか
- 現在、これら解析手法を組み合わせたトランスオミクス解析は世界的にも信頼できる報告はない。以下、これら解析方法の結果、リスク診断に用いることのできる研究成果を列挙する。

1) **メタゲノム解析**：レッドコンプレックスと呼ばれる3菌種(*P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*)は歯周病患者のバイオフィーム中で顕著な増殖を示すことが報告されており、歯周病八種のカギを握っている²⁾。

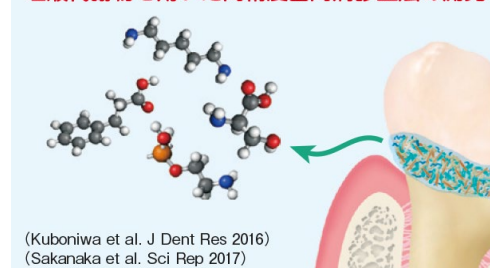
2) **メタトランスクリプトーム解析**：歯周状態が健康な人の口腔バイオフィーム内で発現している遺伝子の機能は酷似している。一方、歯周病患者のバイオフィームにお

いては、歯周病菌 *P. gingivalis* が最も活発に遺伝子発現を行っている³⁾。我々の解析結果⁴⁻⁶⁾からは、この *P. gingivalis* の遺伝子型と歯周病態には相関が認められることが示され、この知見は世界的な追試験でも認められている。さらにメタ解析の結果⁷⁾、本菌の遺伝子型は信頼できる歯周病リスク判定指標とされた。

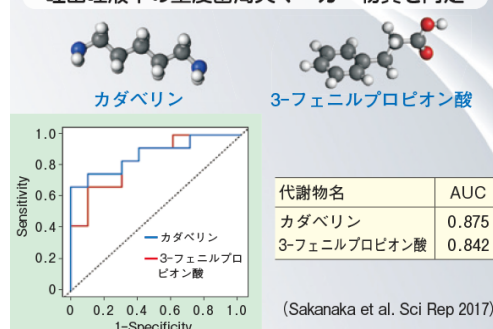
3) メタプロテオミクス解析：信頼できる研究報告は未だ認められない。

4) メタボローム解析：この解析法による研究は、我々が世界に先駆けて実施しており、他の研究者の追随を許してはいない。我々は、代謝物を介した種間相互作用がバイオフィルムの高病原化につながることを報告した^{1,8)}。また、歯周病の病態を定量的に表現し得る periodontal inflamed surface area (PISA) を目的変数とし、唾液を試料としたメタボロミクスにより歯周病に由来する炎症の予測モデルの構築を行った（右図）。その結果、歯周組織の炎症程度が進むにつれ唾液中で増加する代謝物2物質（カダベリン、3-フェニルプロピオン酸）の同定に成功した（右図）^{9,10)}。これらの物質は最近報告された大規模臨床研究でも再現性が得られており、有望な予測因子であると考えられる^{11,12)}。

唾液代謝物を用いた高精度歯周病診査法の開発



吐出唾液中の重度歯周炎マーカー物質を同定



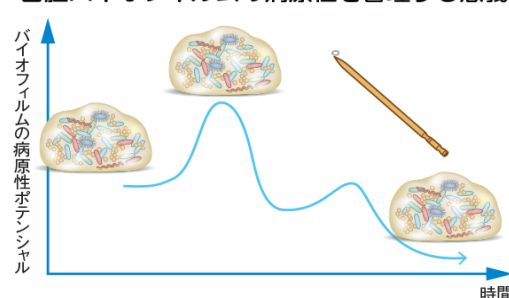
5) 唾液メタボローム解析による糖尿病、心血管疾患のリスク診断・モニタリング：我々は血漿および唾液中のメタボロームの包括的なプロファイリングを行った結果、唾液成分（スレオネート、カダベリン、3-フェニルプロピオン酸）と歯周病進行度との相関、唾液中のアロース・マンノースと1,5-AGが血漿中の同成分とシンクロして2型糖尿病による高血糖を反映すること、唾液中の分岐鎖アミノ酸が脂質代謝異常を反映すること、また歯周病による炎症（PISA）は、脂質代謝および肝機能マーカー（トリグリセリド、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ）の上昇に寄与することで、心血管疾患の進行度に影響することが認められた¹³⁾。

上記知見以外にも、口腔内から全身を覗くことのできる新たな臨床検査の応用を示す知見が得られており、現在、一流国際雑誌に投稿準備中である。

3 今後の展開

バイオフィルムの高病原化により歯周組織とバイオフィルムとの間の均衡が崩壊しないように、バイオフィルムのリスク診断およびモニタリングにより、バイオフィルムの病原性を管理する歯科臨床が現実になる日は遠くない（右図）。また、血

口腔バイオフィルムの病原性を管理する意義



液検査によらず、唾液による全身疾患の検査手法が応用される可能性も高い。

利益相反 無し

参考文献

- [1] Kuboniwa et al: Metabolic crosstalk regulates *Porphyromonas gingivalis* colonization and virulence during oral polymicrobial infection. Nat Microbiol, 2(11):1493–1499, 2017.(IF:17.745, 被引用回数 91)
- [2] Li et al: Phylogenetic and functional gene structure shifts of the oral microbiomes in periodontitis patients. ISME J, 8(9):1879–1891, 2014. (IF:10.302, 被引用回数 72)
- [3] Deng et al: Dysbiosis in chronic periodontitis: Key microbial players and interactions with the human host. Sci Rep, 7(1):3703, 2017.(IF:4.379, 被引用回数 64)
- [4] Amano et al: Distribution of *Porphyromonas gingivalis* strains with *fimA* genotypes in periodontitis patients. J Clin Microbiol, 37(5), 1426–1430, 1999 (IF:5.948, 被引用回数 296)
- [5] Amano et al: Prevalence of specific genotypes of *Porphyromonas gingivalis fimA* and periodontal health status. J Dent Res, 79(9), 1664–1668, 2000. (IF: 8.924, 被引用回数 294)
- [6] Amano et al: Variations of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae in relation to microbial pathogenesis. J Periodontal Res, 39(2), 136–142, 2004.(IF:4.419, 被引用回数 293)
- [7] Wang et al: The prevalence of *fimA* genotypes of *Porphyromonas gingivalis* in patients with chronic periodontitis: A meta-analysis. PLoS One, 15(10):e0240251, 2020.(IF:3.24, 被引用回数 6)
- [8] Sakanaka et al: Arginine–ornithine antiporter ArcD controls arginine metabolism and interspecies biofilm development of *Streptococcus gordonii*. J Biol Chem, 290(35), 21185–21198, 2015.(IF:5.157, 被引用回数 64)
- [9] Kuboniwa et al: Prediction of periodontal inflammation via Metabolic profiling of saliva. J Dent Res, 95(12):1381–1386, 2016.(IF: 8.924, 被引用回数 64)
- [10] Sakanaka et al: Distinct signatures of dental plaque metabolic byproducts dictated by periodontal inflammatory status. Sci Rep, 7:42818, 2017. (IF:4.379, 被引用回数 57)
- [11] Liebsch et al: The saliva metabolome in association to oral health status. J Dent Res, 98(6):642–651, 2019. (IF:8.924, 被引用回数 37)
- [12] Andörfer et al: Salivary metabolites associated with a 5-year tooth loss identified in a population-based setting. BMC Med, 19(1):161, 2021. (IF:8.775, 被引用回数 3)
- [13] Sakanaka et al: Saliva and plasma reflect metabolism altered by diabetes and periodontitis. Front Mol Biosci, 8:742002, 2021.(IF:4.615, 被引用回数 2)