

歯科保健医療のイノベーションに及ぼす口腔マイクロバイーム研究の影響

山下喜久、竹下徹

九州大学大学院歯学研究院口腔予防医学分野

1 口腔マイクロバイーム研究の背景

過去の多くの研究結果から口腔の2大疾患である齲蝕と歯周病が口腔細菌を原因として発症することは周知の事実となっている。齲蝕に関してはミュータンス連鎖球菌を中心とした病因論が定説化しており、また歯周病についてはレッドコンプレックスあるいはオレンジコンプレックスからなる複合感染説を主としてその病因論の解明が進められてきた。しかし近年、象牙質齲蝕病巣にはミュータンス連鎖球菌がほとんど検出されない事実やレッドコンプレックスの主役である *Porphyromonas gingivalis* を無菌動物に感染させても歯槽骨の吸収が生じないという結果が報告される¹⁾ など、過去に着目された細菌種だけで口腔疾患の病因論を語ることが難しいことが示されている。

一方、2000年代に入り遺伝子解析技術が飛躍的に発展し、培養を介さずに一定部位に生息する微生物群の網羅的な解析（マイクロバイーム研究）が可能となってきた。すなわち、これまでの培養技術では検出が不可能であった微生物も含めて細菌群の構成を解析できるようになり、従来のコッホの原則で説明できるような急性感染性疾患は別にして、ヒトと共生する常在細菌のバランスの崩壊（ディスバイオシス）によって生じる慢性の細菌性疾患の病態解明が可能となってきた。このことは2010年に発行されたScience誌の10年の「洞察」という特集で、2000年から2010年までの10年間に進展した特筆すべき10の研究課題の一つにマイクロバイーム研究が取り上げられている^{2, 3)} ことにも象徴される。

振り返って考えると、口腔細菌学の父として知られている WD Miller は同時代のコッホの偉業に惑わされることなく、特定の細菌を齲蝕病原菌として特定することに拘らず、齲蝕の病因論を化学細菌説として結論付けている。口腔細菌叢全体が産生する有機酸を齲蝕の病原因子として捉えたこの視点は、マイクロバイーム研究とメタボローム研究をまるで見通していたようであるが、それに続いた口腔細菌学者はコッホの4条件に縛られる形で100年以上に亘り齲蝕や歯周病の細菌学的な病因論を展開してきた。しかし、そこには上述の通り膨大な種類と量の常在菌の存在が考慮されておらず、必ずしも病因論の解明は十分とは言えず、事実これまでの歯科医療技術の発展に口腔細菌学の研究成果が果たした貢献はそれほど大きくはない。口腔マイクロバイーム研究はこれまでの口腔細菌学が抱えた臨床歯学への貢献への壁を乗り越える意味で画期的な研究領域となることが期待される。

2 口腔マイクロバイーム研究がもたらす未来の歯科医療

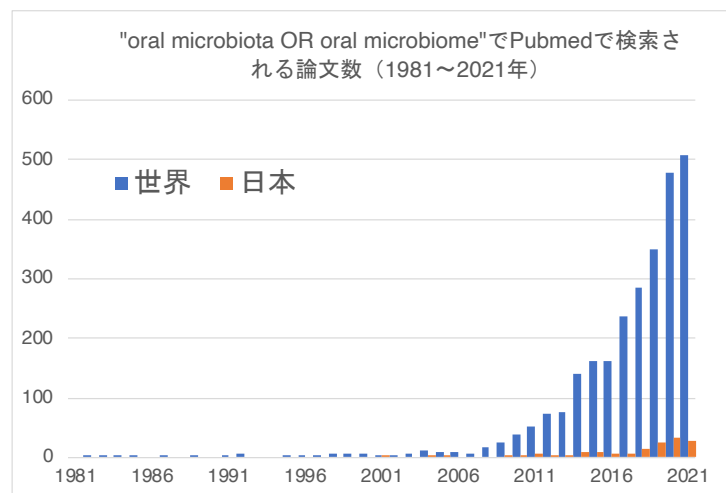
日本歯科医学会は5つの柱を基盤とした「2040年を見据えた歯科ビジョン -令和における歯科医療の姿-」を掲げて、超高齢化社会で求められる「健康寿命の延伸」に寄与する新時代の歯科医療技術のイノベーションを目指している。その5つの柱の中核をなす、疾病予防・重症化予防と個人の予防・健康づくりのサポートを具現化するには健康状況の見える化が必要となる。口腔マイクロバイーム研究から得られる情報からは、口腔常在細菌叢全体のバランスに基づく宿主の口腔疾患への感受性の診断や口腔疾患の病巣に特異的に存在する細菌種を唾液中に検出することで口腔疾患の早

期発見が可能になることが期待される。前者の診断が可能となれば、疾病リスク低減を目的とした細菌叢の健全な育成誘導や改善などが新しい歯科医療の領域となる。また、後者の検出技術の臨床応用が可能となれば、歯周プローブを用いた煩雑な歯周組織検査を行わずとも、歯周病組織の状況を定量的に診断することができるようになり、その際に検出される細菌種の組み合わせから予後の判定もできるようになる。

また、細菌では口腔細菌叢が腸管細菌叢に影響を及ぼす可能性が示唆されていることから、口腔マイクロバイオーム研究の進展は単に口腔の健康管理に留まらず、全身の健康管理に繋がることが大いに期待され、歯科医療に飛躍的な発展をもたらすものと考えられる。口腔マイクロバイオーム研究の国際比較と本邦に於ける研究の動向を次項に述べる。

3 口腔マイクロバイオーム研究の国際比較と本邦における研究の動向

オミクス解析技術の革新に伴う腸管マイクロバイオーム研究の活性化に倣うように口腔マイクロバイオームに関する論文発表も毎年増加の一途を辿っている。Pubmedで“oral microbiota OR oral microbiome”で検索される論文の数は2000年初頭までは年間数報に過ぎなかったが、2010年前後には50報前後となり2021年には500報を超えた(図)。



国別で見るとオミクス解析の黎明期といえる2000年代から口腔マイクロバイオーム研究を牽引してきた米国は、Harvard大学・Forsyth研究所をはじめとして継続的に多数の論文⁴⁻⁸⁾を発表している。Web of Scienceで示されている本分野の高被引用文献41報のうち27報が米国からの報告である。2010年以降は英国、オランダ、スペインといったヨーロッパからの報告が増加し、近年は中国からの発表論文数の増加が顕著である⁹⁻¹²⁾。2021年に中国から発表された論文は100報を超えた。

一方、日本は発表論文数において一定のシェアを占めている¹³⁻²⁴⁾ものの、図に示すとおりその増加の伸びは世界と比べると低く、前述の高被引用文献にも本邦からの論文は含まれていない。最近マイクロバイオーム解析を研究に取り入れる例は徐々に増えてきてはいるものの、継続的に口腔マイクロバイオーム研究に取り組む研究室はごく少数であり、この分野の国際的な競争力の向上には、国家的プロジェクトの創設が望まれる。

利益相反

本稿に関連して開示すべき利益相反となる関係にある企業などはありません。

参考文献

- [1] Hajishengalis G et al., Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*. 10:497–506, 2011 (IF:21.023, 被引用数 609).
- [2] News Staff. Insights of the decade. Stepping away from the trees for a look at the forest. Introduction. *Science*. 330:1612–3, 2010 (IF 47.728, 被引用数 NA).
- [3] Pennisi E. Body's hardworking microbes get some overdue respect. *Science*. 330:1619, 2010 (IF:47.728, 被引用数 NA).
- [4] Paster BJ et al., Bacterial Diversity in Human Subgingival Plaque. *J Bacteriol*. 183:3770–3783, 2001 (IF:3.49, 被引用数 1328).
- [5] Kazor CE et al., Diversity of Bacterial Populations on the Tongue Dorsa of Patients with Halitosis and Healthy Patients. *J Clin Microbiol*. 41(2):558–563, 2003 (IF:5.948, 被引用数 323).
- [6] Aas JA et al., Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *J Clin Microbiol*. 43:5721–5732, 2005 (IF:5.948, 被引用数 1704).
- [7] Dewhirst FE et al., The Human Oral Microbiome. *J Bacteriol*. 192:5002–5017, 2010 (IF:3.49, 被引用数 1607).
- [8] Welch JLM et al., Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 113:E791–800, 2016 (IF:11.205, 被引用数 321).
- [9] Munson MA et al., Molecular analysis of the microflora associated with dental caries. *J Clin Microbiol*. 42:3023–3029, 2004 (IF:5.948, 被引用数 248).
- [10] Zaura E et al., On the ecosystemic network of saliva in healthy young adults. *ISME J*. 11:1218–1231, 2017 (IF:10.302, 被引用数 67).
- [11] Dizic M et al., Oral microbiome development during childhood: an ecological succession influenced by postnatal factors and associated with tooth decay. *ISME J*. 12(9):2292–2306, 2018 (IF:10.302, 被引用数 83).
- [12] Teng F et al., Prediction of Early Childhood Caries via Spatial–Temporal Variations of Oral Microbiota. *Cell Host Microbe*. 18:296–306, 2015 (IF:21.023, 被引用数 100).
- [13] Takeshita T et al., The ecological proportion of indigenous bacterial populations in saliva is correlated with oral health status. *ISME J*. 3:65–78, 2009 (IF:10.302, 被引用数 64).

- [14] Takeshita T, Suzuki N, Nakano Y, Shimazaki Y, Yoneda M, Hirofuji T, Yamashita Y. Relationship between oral malodor and the global composition of indigenous bacterial populations in saliva. *Appl Environ Microbiol.* 76:2806–2814, 2010 (IF:4.792, 被引用数 40).
- [15] Takeshita T et al., Microfloral characterization of tongue coating and associated risk for pneumonia-related health problems in institutionalized older adults. *J Am Geriatr Soc.* 58:1050–1057, 2010 (IF:5.562, 被引用数 24).
- [16] Takeshita T et al., Enteral Tube Feeding Alters the Oral Indigenous Microbiota in Elderly Adults. *Appl Environ Microbiol.* 77:6739–6745, 2011 (IF:4.792, 被引用数 15).
- [17] Takeshita T et al., Discrimination of the oral microbiota associated with high hydrogen sulfide and methyl mercaptan production. *Sci Rep.* 2:215, 2012 (IF:4.38, 被引用数 43).
- [18] Takeshita T et al., Distinct composition of the oral indigenous microbiota in South Korean and Japanese adults. *Sci Rep.* 4:6990, 2014 (IF:4.38, 被引用数 46).
- [19] Takeshita T et al., Dental plaque development on a hydroxyapatite disk in young adults observed by using a barcoded pyrosequencing approach. *Sci Rep.* 5:8136, 2015 (IF:4.38, 被引用数 41).
- [20] Takeshita T et al., Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: the Hisayama Study. *Sci Rep.* 6:1–11, 2016 (IF:4.38, 被引用数 116).
- [21] Kageyama S et al., Relationships of variations in the tongue microbiota and pneumonia mortality in nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 73:1097–1102, 2018 (IF:6.053, 被引用数 29).
- [22] Kageyama S et al., Characteristics of the salivary microbiota in patients with various digestive tract cancers. *Front Microbiol.* 10:1780, 2019 (IF:5.64, 被引用数 22).
- [23] Ihara Y et al., Identification of initial colonizing bacteria in dental plaques from young adults using full-length 16S rRNA gene sequencing. *mSystems.* 4:e00360–19, 2019 (IF:6.496, 被引用数 6).
- [24] Oku S et al., Disrupted tongue microbiota and detection of nonindigenous bacteria on the day of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS Pathog.* 16:e1008348, 2020 (IF:6.823, 被引用数 9).