



Title	唾液メタボローム解析による口腔と全身の健康度予測
Author(s)	久保庭, 雅恵
Citation	大阪大学歯学雑誌. 2026, 69(2), p. 23-26
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/105180
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

唾液メタボローム解析による口腔と全身の健康度予測

久保庭 雅恵*

(令和7年4月11日受付)

はじめに

メタボローム解析は、DNA, RNA, タンパク質のシーケンス情報だけでは予測し得ない生体内の変化を、代謝物の網羅的な解析を通じて明らかにする手法であり、表現型に最も近いオミクス解析法である。DNA配列の異常で生じる遺伝病とは対照的に、生活習慣が関与する疾病の診断や重症度の評価に資するバイオマーカーの探索に極めて有用である。

本稿では、第138回大阪大学歯学会例会特別講演において紹介させていただいた、臨床研究と基礎研究の両側面から進めた疾患メタボロミクス研究の成果と今後の展望について、改めて報告する。

歯周病原性バイオフィルムにおける代謝物を介した相互作用

歯周病は病原菌と疾患が一对一の関係である、いわゆるコッホの原則を満たす単一感染症ではなく、微生物集団を意味する「マイクロバイオーム（微生物叢）」の構成菌種の比率や集団としての遺伝子発現状態が経時的に変化することで病原性が高まり、宿主の防御機構とのバランスが崩れた時に発症に至る混合感染症である。

ヒト口腔内に共生する微生物のうち、歯の表面を覆う被膜（ペリクル）の構成成分である唾液タンパクと特異的に結合する能力を有する早期付着菌がまず歯面に付着し、分裂増殖しつつ菌体外に粘稠なマトリックスを放出する。そこにさらに多くの微生物が加わることで

口腔バイオフィルムが形成される。口腔バイオフィルムの局在場所として、歯肉縁上歯面、歯肉縁下歯面、舌表面などがあげられるが、歯周病を直接引き起こすのは歯肉縁下バイオフィルムであり、成熟するにつれ偏性嫌気性菌の比率が高まっていく。バイオフィルムを構成する微生物群は、シグナル伝達、共凝集、代謝物の共有利用などを通じて相互に影響を及ぼし合い、さらに宿主由来の代謝物や抗菌因子、温度、pH、嫌気度といった環境因子の影響を受けながら、マイクロバイオーム全体としての構成バランスを変化させる¹⁾。

このようなバイオフィルムにおける微生物叢の変化は、病原性の高低によって「ユーバイオーシス（eubiosis）」と「ディスバイオーシス（dysbiosis）」という概念で分類される。すなわち、口腔微生物叢が宿主との調和を保つ健常状態（eubiosis）から、病原性の高い構成へと傾く病的状態（dysbiosis）への移行が、歯周病発症の一因とされている。

我々の研究グループでは、このeubiosisからdysbiosisへ移行する過程での代謝変動に注目し、基礎研究と臨床研究の両側面から、その変化の引き金となる重要な代謝物の同定を進めている。

近年のマイクロバイオーム研究において、存在比率は低いながらも全体の病原性に強い影響を与える菌は「キーストン病原菌（keystone pathogen）」と呼ばれる。一方、単独では病原性が低いが、キーストン病原菌と協調することでマイクロバイオーム全体の病原性を増幅させる菌は「アクセサリー病原菌（accessory pathogen）」と定義される²⁾。

混合菌種によるバイオフィルムが成熟し、菌体同士

* 大阪大学大学院歯学研究科口腔感染制御学系部門予防歯科学講座

の距離が縮まると、表層タンパク質間の結合によりキーストン病原菌に新たなシグナルが伝達され、プロテアーゼなどの病原因子の発現が誘導される。その結果、歯周ポケット上皮の潰瘍化や滲出液の増加が起こり、歯周病菌の栄養環境がさらに好条件となることで病原性が一層亢進し、慢性炎症が進行するという負のスパイラルが形成され、歯周病が進行する³⁾。

代謝物によるバイオフィーム形成と 病原性制御機構

口腔微生物叢の集団としての代謝活性は、個々の菌種の代謝にとどまらず、バイオフィーム全体の形成過程や動態にも影響を及ぼすことが知られている。

アクセサリ病原菌である *Streptococcus gordonii* は、

アルギニン-オルニチンアンチポーター (ArcD) という膜貫通型タンパク質を有しており、外環境から菌体内へのアルギニンの取り込みと、それに伴うオルニチンの排出を仲介する機能を担っている⁴⁾。*S. gordonii* から菌体外に放出されたオルニチンは、初期付着菌および歯周病菌の双方と高度な相互作用能を有する *Fusobacterium nucleatum* との混合バイオフィーム形成を促進する。さらに、*F. nucleatum* 内では、このオルニチンが脱炭酸酵素によりプロリンの一種であるプトレシンに変換され、このプトレシンがキーストン病原菌 *P. gingivalis* のバイオフィーム形成および増殖能を増強するのみならず、バイオフィームからの離脱 (ディスパーザル) をも促進することで、感染の拡大を誘導する可能性が示された (図1)⁵⁾。

一方で、異なるアクセサリ病原菌である *Veillonella*

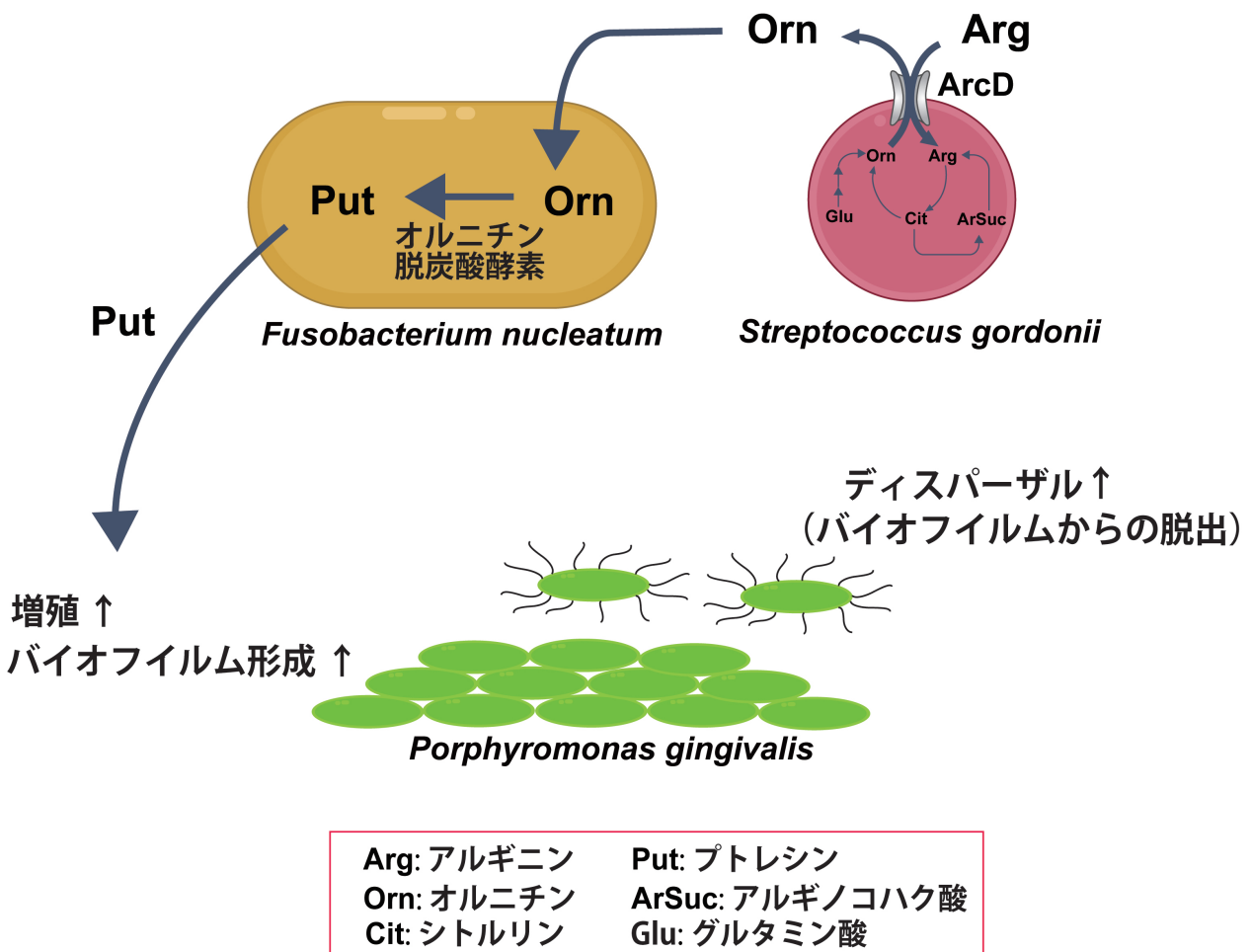


図1. *S. gordonii*-*F. nucleatum*-*P. gingivalis* における代謝物を介した食物連鎖

S. gordonii のアルギニン-オルニチンアンチポーター ArcD の機能によりオルニチンが放出されると、*F. nucleatum* がオルニチンを取り込んで脱炭酸反応によりプトレシンに変換し、放出する。プトレシンを受け取った *P. gingivalis* はバイオフィーム形成を加速するのみならずそこからの離脱も加速させる。

parvula との共培養実験では、*F. nucleatum* が *V. parvula* からリジンを受け取り、それを脱炭酸してカダベリンへ変換することで、カダベリンの産生能が亢進することが確認された。さらに、*F. nucleatum* からカダベリンを受け取った *P. gingivalis* は、強固なバイオフィルムを形成するが、ディスパーザルは起こさず、プロテシ存在下とは異なる表現型を示すことが明らかとなった。

これらの知見は、特定の代謝物が細菌間の相互作用を介してバイオフィルムの性質や病原性を多様に制御していることを示唆しており、歯周病の進行や病態形成における代謝ネットワークの重要性を強調している。

唾液代謝物を用いた歯周病の重症度予測

歯周病罹患時には、歯周組織とそれに近接する歯肉縁下微生物叢から成る歯肉縁下生物共同体（コンソーシアム）において、疾患の進行に伴い酵素活性が変動し、それにより特有の代謝物パターン（メタボロームプロファイル）が形成されると考えられている。これらの代謝変化は、唾液や血液といった体液にも反映される可能性がある。

我々は、歯周病の炎症の程度を定量的に表現する指標である periodontal inflamed surface area（PISA）を目的変数とし、歯肉縁上プラーク除去後に採取した唾液を試料としてメタボロミクス解析を実施した。その結果、PISA 値を精度高く予測可能なモデルの構築に成功し、さらにこのモデルに寄与する複数の唾液代謝物を同定した。興味深いことに、これらの中には、前述の *in vitro* 研究において歯肉縁下微生物叢の構成の変化および病原性の亢進に寄与することが示唆されたオルニチンやカダベリンも含まれていた（表1）⁶⁾。次に、公衆衛生的用途を視野に入れ、プラーク除去を実

施せず採取した吐出全唾液を用いたメタボロミクス解析を実施したところ、進行した歯周病に特徴的な代謝物としてカダベリンとその代謝産物である 5-アミノ吉草酸およびヒドロ桂皮酸（3-フェニルプロピオン酸）が、また、中等度歯周病に特徴的な代謝物としてプロテシが同定された⁷⁾。

現在、これらの代謝物をバイオマーカーとして用いた非侵襲的かつ高精度な歯周疾患スクリーニング法の確立を目指しており、将来的には、特定健康診査や一般健康診断における「採血・採尿」に加えた「採唾液」の導入と、それによる歯周病の早期発見および歯科受診勧奨を目標に研究を進めている。

唾液代謝物を用いた全身疾患の重症度予測

我々の研究グループは、過去 10 年間にわたり、本学工学研究科生物工学専攻メタボロミクス研究室、医学系研究科内分泌・代謝内科と連携し、医歯工連携研究（MEDENGINE プロジェクト）を推進してきた。このプロジェクトを通じて得られた、口腔と全身の臨床指標と血漿／唾液のメタボロームデータを統合解析し、全身疾患の早期診断や重症度評価につながる知見を得ている。

これまでの研究において、ガスクロマトグラフ質量分析計を用いた唾液メタボローム解析データから、1,5-アンヒドログルシトール、マンノース、アロースといった代謝物のピーク面積比を用いることで、絶対濃度を測定せずとも高精度な糖尿病スクリーニングを可能にする方法を開発した⁸⁾。加えて、動脈硬化や脂質代謝異常に関連する唾液代謝物も同定している^{8), 9)}。

おわりに

予防歯科には、全身疾患が未病段階あるいは無症候性である人も、定期的に受診されるという特性がある。歯科定期健診を目的に来院する人を対象として、高精度な唾液検査により発症前／重症化前に全身疾患の兆候を検出し、生活指導や内科受診を促すことができるような体制の構築に向けて、長期縦断的な追跡研究を実施し、さらなるエビデンスの蓄積を目指したいと考えている。

表 1. PISA 予測モデル構築に大きく寄与した代謝物質

代謝物質	[§] VIP
オルニチン	2.570
5-オキソプロリン	1.994
バリン	1.993
プロリン	1.354
スペルミジン	1.152
ヒドロ桂皮酸	1.079
ヒスチジン	1.040
カダベリン	1.000

[§] VIP, 投影における変数の重要度

参考文献

- 1) Lamont, R. J., Hajishengallis, G., Koo, H. (2023): Social networking at the microbiome-host interface. *Infect Immun*, **91**, e0012423.
- 2) Hajishengallis, G. and Lamont, R. J. (2021): Polymicrobial communities in periodontal disease: Their quasi-organismal nature and dialogue with the host. *Periodontol 2000*, **86**, 210-230.
- 3) Lamont, R. J., Koo, H., Hajishengallis, G. (2018): The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*, **16**, 745-759.
- 4) Sakanaka, A., Kuboniwa, M., Takeuchi, H., Hashino, E., Amano, A. (2015): Arginine-Ornithine antiporter ArcD controls arginine metabolism and interspecies biofilm development of *Streptococcus gordonii*. *J Biol Chem*, **290**, 21185-21198.
- 5) Sakanaka, A., Kuboniwa, M., Shimma, S., Alghamdi, S. A., Mayumi, S., Lamont, R. J., Fukusaki, E., Amano, A. (2022): *Fusobacterium nucleatum* metabolically integrates commensals and pathogens in oral biofilms. *mSystems*, **7**, e0017022.
- 6) Kuboniwa, M., Sakanaka, A., Hashino, E., Bamba, T., Fukusaki, E., Amano, A. (2016): Prediction of periodontal inflammation via metabolic profiling of saliva. *J Dent Res*, **95**, 1381-1386.
- 7) Sakanaka, A., Kuboniwa, M., Hashino, E., Bamba, T., Fukusaki, E., Amano, A. (2017): Distinct signatures of dental plaque metabolic byproducts dictated by periodontal inflammatory status. *Sci Rep*, **7**, 42818.
- 8) Sakanaka, A., Kuboniwa, M., Katakami, N., Furuno, M., Nishizawa, H., Omori, K., Taya, N., Ishikawa, A., Mayumi, S., Tanaka-Isomura, E., Shimomura, I., Fukusaki, E., Amano, A. (2021): Saliva and plasma reflect metabolism altered by diabetes and periodontitis. *Front Mol Biosci*, **8**, 742002.
- 9) Sakanaka, A., Katakami, N., Furuno, M., Nishizawa, H., Omori, K., Taya, N., Ishikawa, A., Mayumi, S., Inoue, M., Tanaka-Isomura, E., Amano, A., Shimomura, I., Fukusaki, E., Kuboniwa, M. (2022): Salivary metabolic signatures of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes hospitalized for treatment. *Front Mol Biosci*, **9**, 1074285.