

「第23回日本臨床環境医学会学術集会特集」

総説 シンポジウム

口腔環境の微生物制御と全身感染症との関連性について

泉 福 英 信

国立感染症研究所細菌第一部

Relationship between the control of oral bacterial environment and systemic infections

Hidenobu Senpuku

Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases

要約

近年日本は少子高齢化が進み、口腔微生物を起因とする全身疾患（心臓病、動脈硬化症、誤嚥性肺炎等）が指摘されるようになった。HIV 感染者、白血病患者、放射線化学療法を受けた頭頸部癌患者や骨髄移植を受けた患者、糖尿病など全身疾患を有する患者は、唾液分泌低下、歯周病、口腔真菌症、口腔潰瘍等の様々な口腔症状を起こしやすい。それらの症状が現れると、口腔微生物叢のバランスが崩れ、病原性の高い微生物が口腔内で増えてくる。その結果、全身性の感染症を発症しやすくなる。口腔微生物による感染症を起こす微生物の集団的形態の特徴として、バイオフィーム（歯垢）形成がある。複数の菌がバイオフィームのなかで共生している。このバイオフィームを制御することが、口腔のみならず全身の健康を守る手段となる。近年、菌の生存に関わる集団的活性化機構として、クオラムセンシング（菌体密度感知）が明らかとなった。クオラムセンシングは、菌が生き残るための手段として重要なシステムである。口腔バイオフィームを除去する手段として、薬剤開発が行われている。この薬剤開発のターゲットとしてクオラムセンシングが考えられている。この薬剤を用いた口腔バイオフィーム制御システムの開発が現在待たれている。（臨床環境 23：102-108, 2014）

《キーワード》口腔バイオフィーム、口腔ケア、口腔微生物叢、クオラムセンシング、高齢者

Abstract

Systemic diseases such as heart disease, atherosclerosis and aspiration pneumonitis as caused by oral microorganisms have recently been detected due to the declining birth rate and growing proportion of elderly people in

別刷請求宛先：泉福英信

〒164-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

Reprint Requests to Hidenobu Senpuku, Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640

Japan. Immune-deficient patients such as those with HIV infection and leukemia, individuals receiving irradiation therapy at oral areas such as head and neck cancer patients and recipients of bone marrow transplantation, and patients with systemic diseases such as diabetes mellitus often exhibit oral symptoms such as reduced saliva, periodontal disease, oral fungal infection and oral ulcer. Once these symptoms are manifested, strong pathogenic oral microorganisms proliferate due to disruption of normal oral bacterial flora. Patients consequently become sensitive to systemic infections. One of the specific characteristics of pathogens among the various oral microorganisms is the formation of biofilm. Multiple bacteria coexist in the biofilm. Regulation and control processes are designed to prevent oral and systemic infections. Quorum sensing has recently been recognized as a system of stimulation and response correlated to population density in multiple bacterial flora. This system is important for the survival of bacteria. Quorum sensing is one of the important targets for the development of novel drugs to eliminate oral biofilm. It is expected that this class of newer drugs may control oral biofilm and reduce various diseases resulting from the presence of biofilm.

(Jpn J Clin Ecol 23 : 102 – 108, 2014)

《Key words》 oral biofilm, oral care, oral bacterial flora, quorum sensing, elderly people

I. はじめに

口腔環境は、700種類以上の微生物に満たされ、常に一定の微生物量が存在している環境である^{1,2)}。口腔は硬組織である歯牙、扁平上皮である口腔粘膜上に唾液が流れ、その中で微生物が存在し一定の量に保たれている。近年日本は少子高齢化が進み、正常な口腔微生物叢の崩れが起こり、通常の口腔には少ない微生物が検出されるようになってきた³⁾。それらの微生物を起因とする全身疾患（心臓病、動脈硬化症、誤嚥性肺炎等）が指摘されるようになった。HIV感染者、白血病患

者、放射線化学療法を受けた頭頸部癌患者や骨髄移植を受けた患者など全身疾患を有する患者も、唾液分泌低下、歯周病、口腔真菌症、口腔潰瘍等の様々な口腔症状を起こしやすくなっている。これらの患者も口腔微生物叢に変化が起こっている（図1）。このように、口腔微生物叢の変化、口腔微生物に関わる疾患が年々増加してきているのが現状である。

口腔では病原性微生物が感染するのを、口腔常在微生物のなかでも特に多数を占めるStreptococci, Lactobacilli, Actinomycesなどが制

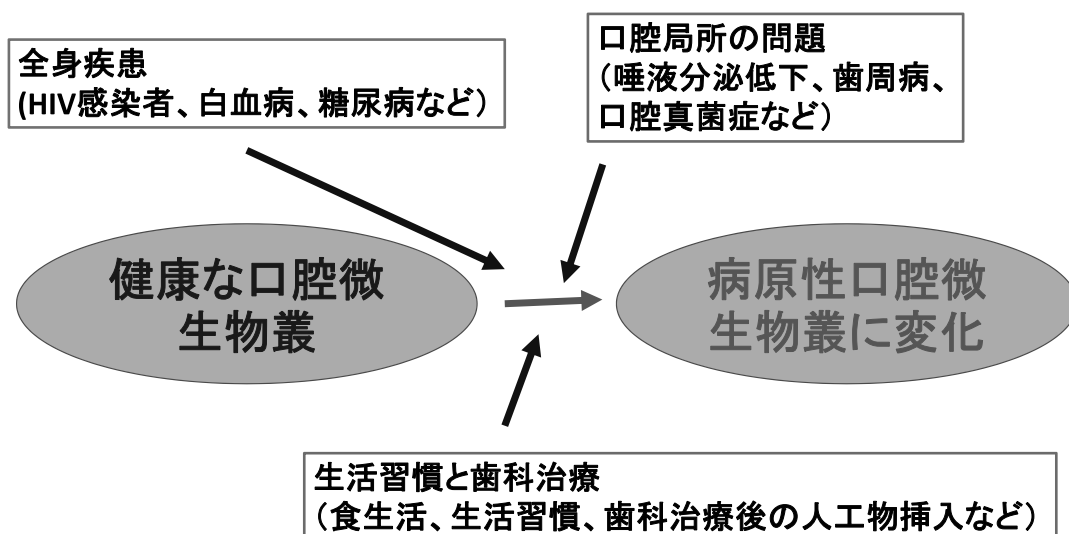


図1 口腔微生物叢の病原性化

御している⁴⁾。これらの菌は、歯表面では唾液蛋白質を介して付着、増殖し、微生物間コミュニケーションのもとにバイオフィーム（歯垢）という宿のなかで共生している^{5, 6)}。口腔粘膜上においても上皮細胞や唾液成分と相互作用しながら、健康な細菌叢が形成されている。これらの口腔微生物叢は、宿主の防御力とバランスを取りながら、ダイナミックに微生物間シグナルを介して口腔表面に形成されて、安定して存在している。しかし、食生活の変化、加齢、病原性の強い微生物の全身感染、糖尿病などの全身疾患等が起ると、正常な微生物ネットワークが崩れ、時間および慢性的な症状の経過とともに病原性微生物が感染増殖しさらに口腔疾患および全身疾患の発症につながっていくと考えられる。

健康的な口腔微生物叢の維持や病的な微生物叢から健康的な微生物叢への改善に有用な方法は、口腔清掃などの口腔ケアである（表1）。口腔ケアは、ブラッシングや洗口などにより、歯表面、歯間、歯と歯肉の隙間や舌上を清掃し、食物残渣、バイオフィームの除去により、う蝕予防、歯周病予防に努めるものである。近年では、誤嚥性肺炎、インフルエンザや術後感染症の予防にも効果があるとされ⁷⁻⁹⁾、健康維持のため多様な効果が期待されている。一方、病原性微生物が増えた環境を正常な口腔細菌叢へ戻すのは簡単ではない。効果的な方法を構築することが必要とされる。その方法を開発するために、病原性微生物のみを減らす

制御剤が開発されることが重要と考えられる（表1）。新しい制御剤を用いた口腔ケア方法が開発されると、健康的な口腔微生物叢の維持が可能となり、寿命および健康寿命の延伸に繋がる。新しい制御剤を開発するためには、口腔微生物叢の形成機構を知る必要がある。

II. 口腔微生物叢の役割

1. 口腔常在菌叢の構築

生まれた直後は、口腔は無菌状態である。その後、主に母親からの感染により口腔微生物はもたらされる。他にも、父親から、祖母や祖父からも率は低くなるが微生物は供給される。我々のデータでは、生まれて5日目には口腔常在菌であるα-Streptococciが検出される結果を得ている。母乳により様々な抗菌物質が口腔に満たされるが、口腔常在菌は口腔に一定量の菌量で維持される。これらの常在菌の多くは、乳酸を産生する菌である。腸内フローラと同様に乳酸産生菌が口腔を埋め尽くしている。口腔常在菌は、低病原性菌で外からの菌が定着しないように阻止している。歯が萌出し始めると、歯表面に定着する菌が増えてくる。*Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* などである¹⁰⁾。これらの菌は、歯表面に付着した唾液蛋白質と結合して歯表面に定着すると考えられている（図2）。歯表面での菌定着、増殖、菌凝集、バイオフィーム形成が起こり、一定量の歯表面定着菌

表1 口腔ケアの方法のまとめ

口腔ケアの方法	内 容
口腔バイオフィームの物理的除去	歯磨きや一般的に歯科医院で行っている歯垢、歯石の除去
広域スペクトルを有する抗菌物質の使用	クロルヘキシジンやトリクロ酸、次亜塩素酸ナトリウム、抗生物質などの使用
多糖合成に関わる効果	代用甘味料であるアスパルテーム、パラチノース、キシリトールなどの使用
糖を分解する酵素の利用	フルクタナーゼ、デキストラナーゼなどの使用
クロラムセンシング (QS) の抑制	マクロライド系抗生物質、化学物質配合 Film、リラシン、食品由来バイオフィーム抑制物質などの使用

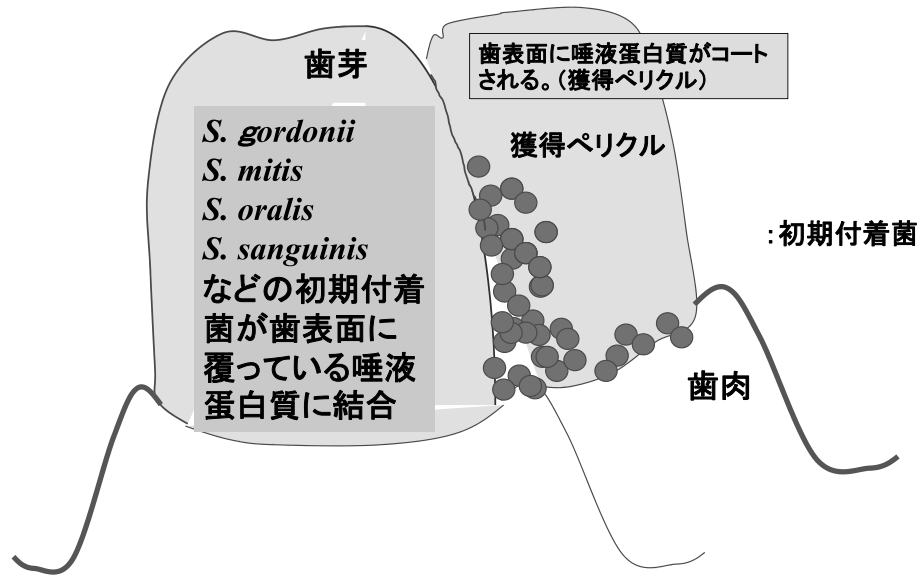


図2 口腔常在菌の歯表面への付着

が存在することになる。

2. 口腔常在菌の口腔疾患への関与

口腔は、食物を摂取するために使われるため、常に一定量の栄養源が口腔に供給される。炭水化物、蛋白質、糖、脂質などが口腔に入ってくるとそれらを分解し、菌が栄養源として代謝する。菌は、それらを代謝すると最終産物として酸を放出する。放出された酸によって口腔のpHは低下してくる。通常は、唾液に含まれた重炭酸イオンによって緩衝されpH7前後になるように調節される。よって、菌と口腔摂取物と唾液との関係により、理論的には疾患が誘導されない。しかし、実際は菌が歯表面でバイオフィルムを形成し、局所においてpHの低下が維持され、結果的に歯表面での脱灰が起こるとう蝕が発症する。菌と歯肉の間にもバイオフィルムができ、その後歯石が形成されると、歯周病発症の原因となる。これらのように、バイオフィルムが形成されることが口腔疾患の一因となっている。バイオフィルムができる理由は、複雑な出来事の集大成である。菌は歯表面に付着して増殖、凝集、バイオフィルム形成を形成していくが、それまでに実験では60時間以上の時間を必要としている^{1,11)}。口腔では、実験と違い、唾液の流れ、口腔清掃、食事などがあるため、

物理的な菌の除去などが起こり60時間でバイオフィルムが形成されとは限らない。しかし、磨き残しが起こると菌や摂取物の残存により、バイオフィルムが形成される。摂取物に砂糖が含まれると、粘着性の物質が産生されよりいっそう強固なバイオフィルムが形成される。この砂糖を材料とする粘着性の物質の形成は、唾液による緩衝作用の効果も薄まり、物理的にも剥がれにくくなり、バイオフィルムの病原性は増していく。歯科治療による人工物の詰め物や被せ物があることによっても、バイオフィルム形成に影響を与えてくる。常在菌は口腔に良いことをしている反面、人であるがゆえに行われる生活習慣などの複雑な要因により悪玉に導かれているという背景がある(図2)。

3. クオラムセンシング機構と口腔感染

近年のバイオフィルム形成における生体活性のトピックスは、クオラムセンシング(菌体密度感知)である^{12,13)}。クオラムセンシングは、菌が付着し増殖、凝集した結果、局所において菌の密度が増し、自己活性物質であるオートインデューサーを放出、そのオートインデューサーを濃度依存的に菌受容体が認識し、新たな遺伝子が活性化され、菌にとって有利なシステムが起動する。その

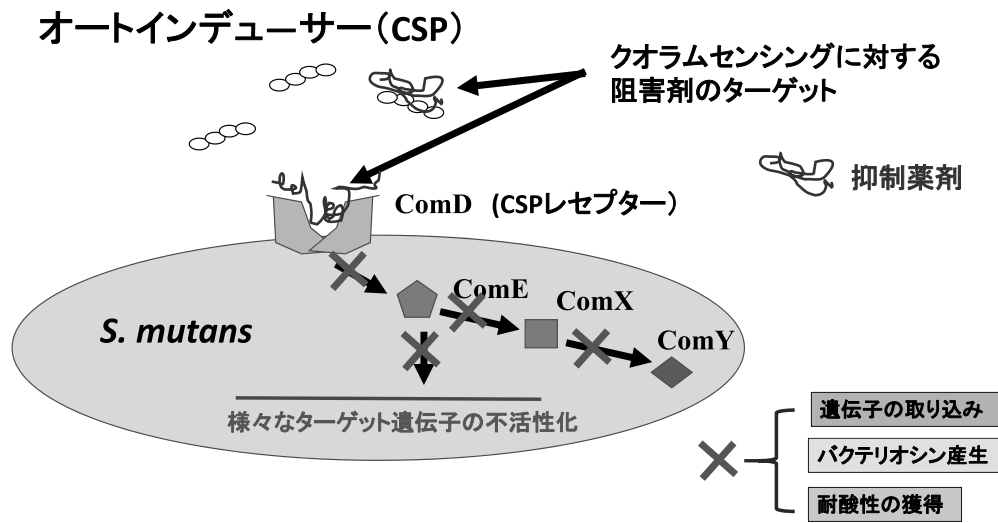


図3 *S. mutans* のクオラムセンシングに対する阻害薬剤のターゲット

結果、環境適応能力が向上、低 pH 環境下でも生存できるようになり、持続的な低 pH 環境下を構築する。また、低栄養環境下でも生存できるように余分な菌を殺傷し栄養源が枯渇するのを防ぐ。殺傷された菌は、バイオフィルムの骨格としてさらに機能する。抗生物質のような抗菌物質に対して、1,000倍の抵抗力を持たせるようにする。弱毒菌株である口腔常在菌の多くがこの能力を有しており、このシステムを発揮し、集団としての病原性を発揮するようになる。口腔常在菌は、バイオフィルムさえ形成しなければ病原性を発揮することができない。よって、バイオフィルムを剥すブラッシングが効果的となる。

Ⅲ. 新しい口腔ケア法の確立

1. 磨き残しの感染症リスク

バイオフィルムを歯ブラシ等で物理的に除去することが、効率の良い口腔疾患予防方法である。これには、多くの証拠が存在している^{7, 8, 14, 15)}。しかし、毎日のように歯を磨いていてももう蝕や歯周病になる人がいる。それには、いろいろな要因があるが、磨き残しが原因であると考えことは現在の解釈としても正しい。磨き残しで残った菌はその後増殖し、バイオフィルムを形成する。上述したクオラムセンシングも起こる。菌の一部は死

滅し、歯表面にバイオフィルムが残り続ける。バイオフィルムの菌密度の高い所から死滅化し歯表面にバイオフィルムが蓄積していく。物理的に除去されなければ、残ったままになる。そうするとバイオフィルムの一部は、死滅により常在菌の特性を失い、他の病原性微生物の固着を助けるようになる。その結果、バイオフィルムの病原性は増すことになる。この磨き残しバイオフィルム表面に付着した病原性の高い菌が、増殖をし、剥がれ、歯周組織への侵入、また肺への侵入が起こると口腔疾患以外の全身疾患へリスクが高まっていく。このような状況を防止するためには、磨き残しを防ぐ口腔ケアシステムを開発することである。そのためにも、病原性菌の固着を防ぐ薬剤を開発することが重要である。

2. バイオフィルム形成およびクオラムセンシング阻害剤の開発

病原性の発揮に関わるクオラムセンシングをピンポイントで阻害すれば、口腔疾患の予防につながる。そのためにも、クオラムセンシングの中でターゲットになる物質を選び、その物質の機能を低下させる薬剤を探ることが重要である。クオラムセンシングの中でターゲットになりやすい物が、オートインデューサーである(図3)。オートインデューサーは、菌体内で作られ、その後菌体

外へ放出され、菌体外で一定の濃度に達すると、レセプターがそれを感知し、菌体内のシグナル伝達が動き始める。その結果、菌が生存するために必要な遺伝子が活性化される。オートインデューサーを直接破壊する薬剤が見つければ、とても有効な口腔疾患の予防剤となりうる。またオートインデューサーのレセプターへの結合を阻害すれば、クオラムセンシングは起きなくなり、バイオフィルムの病原性は低下していく。様々な方法で、クオラムセンシングに対する阻害剤の研究が行われている^{16, 17)}。クオラムセンシングを阻害する代表的な薬物としてマクロライド系抗生物質がある。マクロライド系抗生物質は、菌が増殖し定常期に到達した際に効く薬である。菌の定常期、クオラムセンシングが発揮する時に効果を発揮する薬物である。緑膿菌慢性気道感染症にマクロライドが有効であるのは、このクオラムセンシングを阻害することが要因と考えられている。しかし、口腔細菌ではあまりこのような研究が進んでいないのが現状である

我々のグループでは、口腔常在菌で口腔の粘膜上に多く存在する *Streptococcus salivarius* が産生する物質が、う蝕原因菌と言われる *Streptococcus mutans* のクオラムセンシングを抑制することを明らかにした¹⁸⁾。この物質は蛋白質で、*S. mutans* のバイオフィルム形成も同時に抑制していた。また、食品由来の成分を用いた *S. mutans* のクオラムセンシング阻害剤の研究も進めている。これらの成分を駆使して、新たな口腔疾患予防口腔ケアシステムの構築が可能となってくると考えている。

IV. おわりに

現在の日本は、少子高齢化が一段と進み、高齢者に対する医療をこれからどうするかという議論が多くなされている。高齢者の口腔の健康を維持するためには、口腔疾患の診断技術の向上、予防剤、治療剤の開発が重要となってくる。それらを駆使した口腔ケアシステムを構築する必要がある。研究者、臨床家、大学、企業が連携して、開発プロジェクトを立ち上げてこのシステムの開発

を行う必要がある。研究のための研究にならないように、真の研究開発チームが立ち上がり、時代に即した口腔疾患予防システムが完成されるのが待たれている。

文献

- 1) Kolenbrander P E, Palmer R J Jr., et al. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol* 2000 42: 47-79, 2006
- 2) Aas J A, Griffen A L, et al. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol* 46: 1407-1417, 2006
- 3) Senpuku H, Sogame A, et al. Systemic diseases in association with microbial species in oral biofilm from elderly requiring care. *Gerontol* 49: 301-309, 2003
- 4) Tada A, Senpuku H, et al. Association between commensal bacteria and opportunistic pathogens in the dental plaque of elderly individuals. *Clin Microbiol Infect* 12: 776-781, 2007
- 5) Kolenbrander PE, London J. Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. *J Bacteriol* 175: 3247-3252, 1993
- 6) Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev* 50: 353-380, 1986
- 7) Yoneyama T, Yoshida M, et al. Oral care and pneumonia. Oral care working group. *Lancet* 354: 515, 1999
- 8) Yoneyama T, Yoshida M, et al. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 50: 430-433, 2002
- 9) Abe S, Ishihara K, et al. Professional oral care reduces influenza infection in elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 43: 157-164, 2006
- 10) Li J, Heimerhorst EJ, et al. Identification of early microbial colonizers in human dental biofilm. *J Appl Microbiol* 97: 1311-1318, 2004
- 11) Foster JS, Kolenbrander PE. Development of a multispecies oral bacterial community in a saliva-conditioned flow cell. *Appl Environ Microbiol* 70: 4340-4348, 2004
- 12) Li YH, Tang N, et al. A quorum-sensing signaling system essential for genetic competence in *Streptococcus mutans* is involved in biofilm formation. *J Bacteriol* 84: 2699-2708, 2002
- 13) Wen ZT, Burne RA. LuxS-mediated signaling in *Streptococcus mutans* is involved in regulation of acid and oxidative stress tolerance and biofilm formation. *J Bacteriol* 186: 2682-2691, 2004
- 14) Kokubu K, Senpuku H, et al. Impact of a routine oral

- care to an opportunistic pathogens in institutionalized elderly. *J Med Dent Sci* 55: 7-13, 2008
- 15) Ekelund R. National survey of oral health care in Finnish municipal old people's homes. *Community Dent Oral Epidemiol* 19: 169-172, 1991
- 16) Köhler T, Dumas JL, et al. Ribosome protection prevents azithromycin-mediated quorum-sensing modulation and stationary-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 4243-4148, 2007
- 17) Hoffmann N, Lee B, et al. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in Cfr^{-/-} mice. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 3677-3687, 2007
- 18) Ogawa A, Furukawa S, et al. Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm formation by *Streptococcus salivarius* FruA *Appl Environ Microbiol* 77: 1572-1580, 2011