

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19592

研究課題名（和文）口腸関連における大腸がんリスクとなる潜在的粘膜親和性Pathobiont検索

研究課題名（英文）Analysis of oral-derived pathobiont associated with colorectal cancer

研究代表者

多部田 康一（Tabeta, Koichi）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：20401763

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：これまでの口腔-腸管関連研究から、歯周病原細菌と大腸がんの関連が示唆されている。口腔細菌が腸管に異所性感染することで病原性を発現する病原性片利共生菌Pathobiontの検索を目的に、ポリプ患者における臨床検体を用いたマイクロバイオーム解析を実施した。その結果、大腸がんの特徴的な菌の発見には至らなかったが、多くの口腔細菌が腸管に存在し、腸管粘膜表面の細菌叢に影響を与えている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人ポリプ患者の腸管に口腔由来の細菌が存在している可能性が確認され、これまでの歯周病と下部消化管疾患の関連報告も踏まえ、口腔環境を保つことの重要性が示唆される。また口腔細菌をターゲットにしたプロバイオティクス療法や特異的抗菌療法による、下部消化器疾患の早期予防・先制医療としての将来性が期待される。

研究成果の概要（英文）：Previous oral-gut association studies have suggested an association between periodontopathogenic bacteria and colorectal cancer. We performed microbiome analysis of clinical specimens from polyp patients for exploring oral-derived pathogenic pathobiont. Our results did not reveal any bacteria characteristic of colorectal cancer, but suggested that many oral bacteria are present in the intestinal tract and may affect the bacterial flora of the intestinal mucosal surface.

研究分野：歯周病学

キーワード：ペリオドンタルメディスン 大腸がん 歯周病原細菌

## 1. 研究開始当初の背景

これまでの口腔 - 腸管関連研究から、歯周病原細菌による下部消化器疾患(腸炎や大腸がん)への関与が報告されている。その病因メカニズムのひとつとして、嚥下された口腔細菌による腸管 Dysbiosis の関与が示唆される。その一方で、異所性感染することで初めて病原性を発現する病原性片利共生菌 Pathobiont が口腔内に存在することが近年知られる (Atarashi K et al., Science. 2017, Kitamoto S et al., Cell. 2020)。胃がんにおけるピロリ菌のように、腸管へ異所性感染することで発がんに関与する口腔細菌が存在する可能性がある。また近年の腸内細菌叢研究から、管腔細菌叢 (Lumen-associated microbiota : LAM) と粘膜細菌叢 (Mucosa-associated microbiota : MAM) の構成が異なり、より粘膜面に近い細菌群である後者は、消化器疾患に及ぼす影響が大きいことが知られる。

## 2. 研究の目的

そこで本研究課題の目的は、ポリープ患者の口腔サンプル(唾液、歯肉縁下プラーク)と腸管サンプル(糞便、腸管粘膜スワブ)における細菌叢解析から、口腔細菌 - 大腸がん関連のリスクとなる Pathobiont の検索、および LAM と MAM における菌叢プロファイルの比較解析を行うことである。

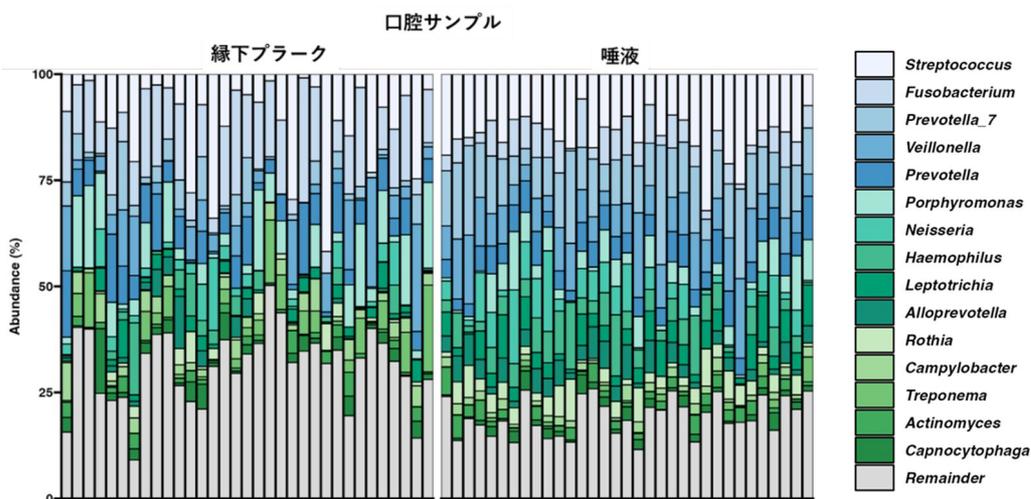
## 3. 研究の方法

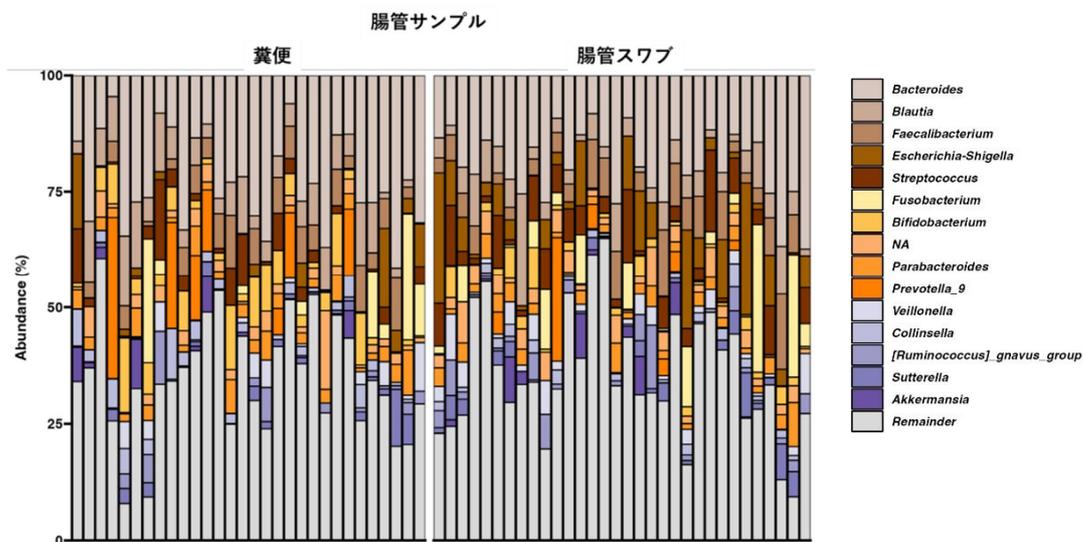
新潟大学医歯学総合病院消化器内科を受診し同意が得られた大腸ポリープ患者(計 20 名)を研究対象とした。口腔サンプルとして安静時唾液と歯肉縁下プラーク、腸管サンプルとして糞便(LAM)と内視鏡下における粘膜スワブ(MAM)を採取した。各サンプルから DNA 抽出後、外部委託にて 16srRNA アンプリコンシーケンスによる菌叢解析を実施し、各サンプルでのバイオインフォマティクス解析を行った。

## 4. 研究成果

### 細菌叢構成解析

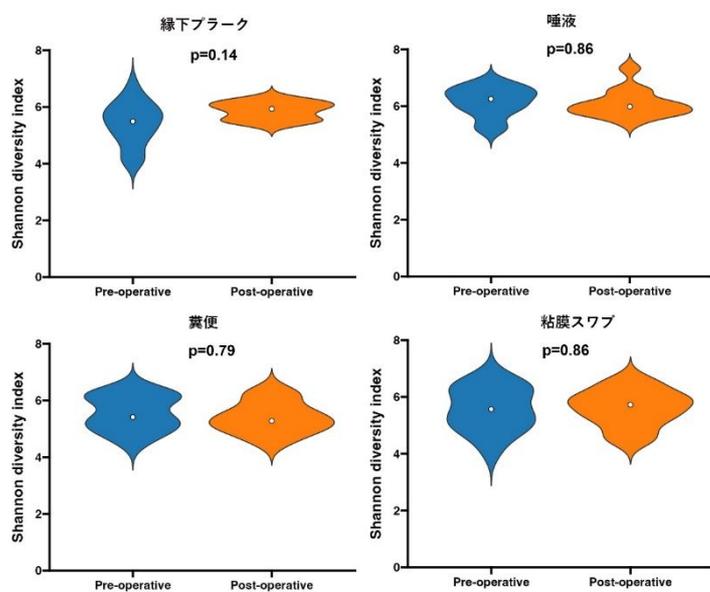
唾液、歯肉縁下プラーク、糞便、粘膜スワブにおいて *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Prevotella\_7* の属の占有率が高いことが確認された。



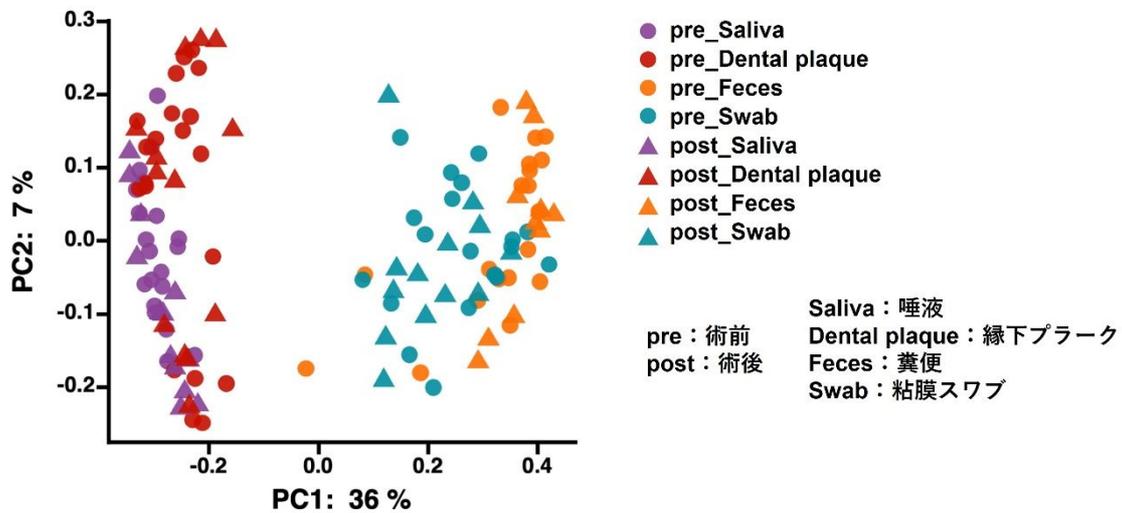


### 多様性解析

$\alpha$  多様性解析(Shannon diversity index)においては,術前術後の比較にてどの群においても有意差は認めなかった.

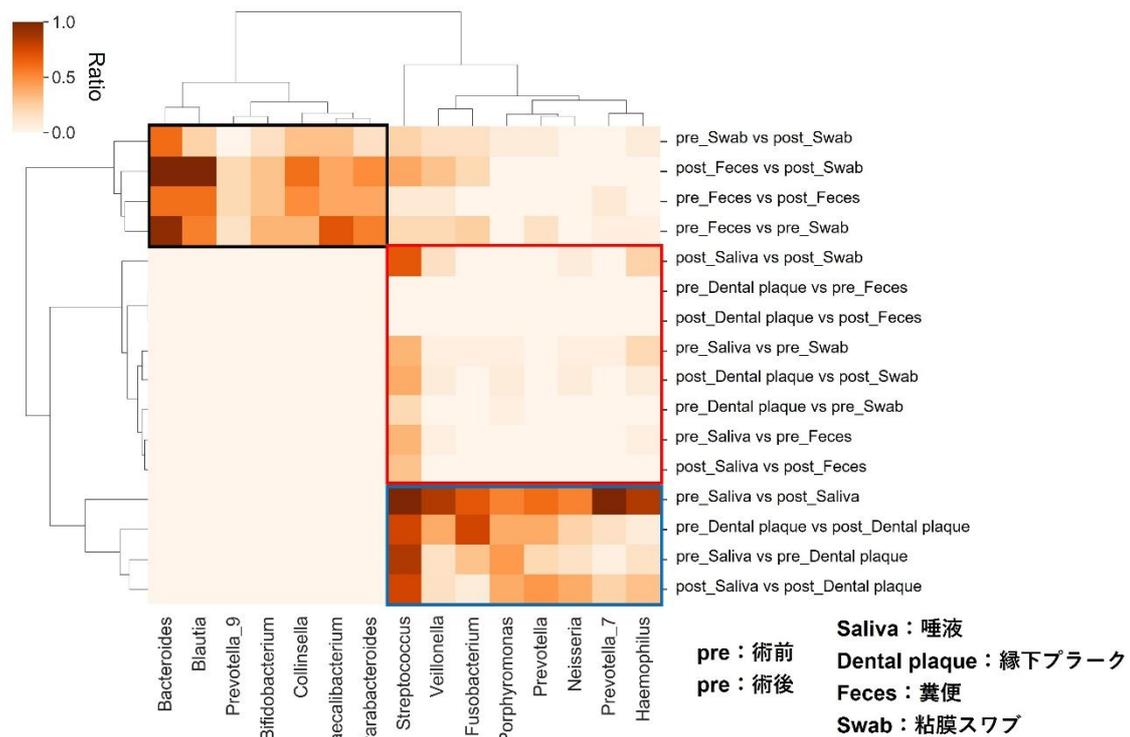


$\beta$  多様性解析 (unweighted UniFrac distance) においては,口腔サンプル(唾液, 歯肉縁下プラーク)と腸管サンプル(糞便, 腸管粘膜スワブ)間では異なる傾向を認めた. 術前術後での違いは認められなかった.

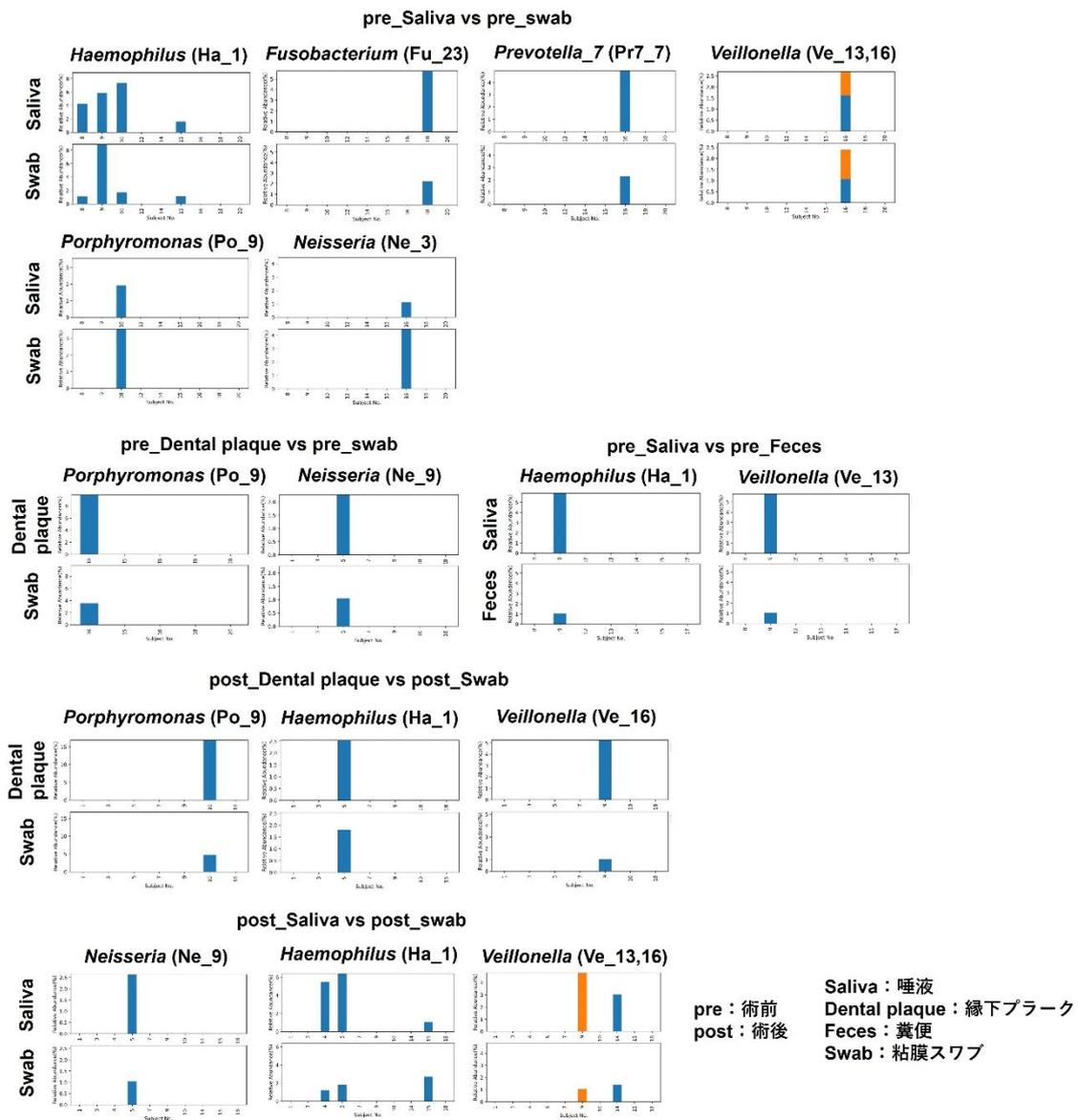


### コアマイクロバイーム解析

サンプル間で検出率の高い 15 種類の属 (*Streptococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Porphyromonas*, *Prevotella\_7*, *Haemophilus*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Parabacteroides*, *Prevotella\_9*, *Collinsella*, and *Bifidobacterium*). Notably, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Piorphyromonas*, *Prevotella\_7*, *Haemophilus*, (*Prevotella*)における解析にて, 腸管サンプル間 (糞便, 腸管粘膜スワブ) と口腔サンプル間 (唾液, 歯肉縁下プラーク) では異なる細菌属が多く検出されることが確認された (腸管サンプル: 黒枠, 口腔サンプル: 青枠). 興味深いことに, 腸管サンプルと口腔サンプル間においては *Streptococcus* やいくつかの歯周病原細菌が検出されることも確認された (赤枠). MAM と LAM の比較においては顕著な違いは認めなかった.



口腔サンプルと腸管サンプルにおける amplicon sequence variant (ASV)の共有は、いくつかの歯周病原細菌で確認された。一方 LAM と LAM の比較においては特徴的な傾向は認めなかった。



これらの結果から、口腔細菌と腸管細菌で共通の細菌群が存在し、そこには歯周病原細菌も存在することが示唆された。本研究から、大腸がんの特徴的な菌の発見には至らなかったが、これまでの歯周病と下部消化管疾患の関連報告も踏まえ、口腔細菌が腸管へ流入し宿主へ影響を及ぼしている可能性が示唆された。今後はより大規模な臨床研究や、動物実験において LAM や MAM の大腸がんへの関与の検討が必要である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hoshikawa Emi, Sato Taisuke, Haga Kenta, Suzuki Ayako, Kobayashi Ryota, Tabeta Koichi, Izumi Kenji	4. 巻 11
2. 論文標題 Cells/colony motion of oral keratinocytes determined by non-invasive and quantitative measurement using optical flow predicts epithelial regenerative capacity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10403
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-89073-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sato Keisuke, Yamazaki Kyoko, Kato Tamotsu, Nakanishi Yumiko, Tsuzuno Takahiro, Yokoji-Takeuchi Mai, Yamada-Hara Miki, Miura Nobuaki, Okuda Shujiro, Ohno Hiroshi, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 12
2. 論文標題 Obesity-Related Gut Microbiota Aggravates Alveolar Bone Destruction in Experimental Periodontitis through Elevation of Uric Acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 e0077121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/mBio.00771-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Mineo Shuhei, Takahashi Naoki, Yamada-Hara Miki, Tsuzuno Takahiro, Aoki-Nonaka Yukari, Tabeta Koichi	4. 巻 129
2. 論文標題 Rice bran-derived protein fractions enhance sulforaphane-induced anti-oxidative activity in gingival epithelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 105215 ~ 105215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.archoralbio.2021.105215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamazaki Kyoko, Kato Tamotsu, Tsuboi Yuuri, Miyauchi Eiji, Suda Wataru, Sato Keisuke, Nakajima Mayuka, Yokoji-Takeuchi Mai, Yamada-Hara Miki, Tsuzuno Takahiro, Matsugishi Aoi, Takahashi Naoki, Tabeta Koichi, Miura Nobuaki, Okuda Shujiro, Kikuchi Jun, Ohno Hiroshi, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 12
2. 論文標題 Oral Pathobiont-Induced Changes in Gut Microbiota Aggravate the Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 766170
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.766170	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshiba Nagako, Edanami Naoki, Ohkura Naoto, Maekawa Tomoki, Takahashi Naoki, Tsuzuno Takahiro, Maeda Takeyasu, Tabeta Koichi, Izumi Kenji, Noiri Yuichiro, Yoshiba Kunihiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Laminin Isoforms in Human Dental Pulp: Lymphatic Vessels Express Laminin-332, and Schwann Cell Associated Laminin-211 Modulates CD163 Expression of M2-like Macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ImmunoHorizons	6. 最初と最後の頁 1008 ~ 1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/immunohorizons.2100110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Mineo S, Takahashi N, Tsuzuno T, Aoki-Nonaka Y, Tabeta K
2. 発表標題 Antioxidant effect of food-derived peptide in human gingival epithelial cells.
3. 学会等名 99th General Session of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hnin Yu Lwin, Aoki-Nonaka Y, Matsugishi A, Tabeta K
2. 発表標題 Soybean peptide inhibits biofilm of periodontopathic bacteria via bactericidal activity.
3. 学会等名 99th General Session of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nasu Y, Tabeta K, Terunuma M
2. 発表標題 Regulation of astrocytic glutamine synthetase expression through extracellular glutamine.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 峯尾修平, 高橋直紀, 都野隆博, 野中由香莉, 多部田康一
2. 発表標題 ヒト歯肉上皮細胞における米糠由来ペプチドによる抗酸化作用の検証
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松岸 葵, 野中由香莉, Hnin Yu Lwin, 多部田康一
2. 発表標題 大豆ペプチドはFusobacterium nucleatumのバイオフィルム形成を阻害する.
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	寺井 崇二 (Shuji Terai) (00332809)	新潟大学・医歯学系・教授  (13101)	
研究分担者	谷口 浩二 (Koji Taniguchi) (20627020)	北海道大学・医学研究院・教授  (10101)	
研究分担者	佐藤 裕樹 (Hiroki Sato) (50644556)	新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員  (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高橋 直紀  (Naoki Takahashi)  (80722842)	新潟大学・医歯学系・准教授    (13101)	
研究分担者	高橋 一也  (Kazuya Takahashi)  (90793068)	新潟大学・医歯学系・特任助教    (13101)	
研究分担者	中島 尚  (Nao Nakajima)  (80912013)	新潟大学・医歯学総合病院・医員    (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関