

令和 6 年度 8 0 2 0 公募研究事業
研究報告書抄録（採択番号 24-6-16）

研究課題：微生物由来メタボライトの機能解析による口腔粘膜炎症発症機序の解明

研究者名：藤居泰行、南咲良、近津大地

所 属：東京医科大学医学部口腔外科学分野

【目的】放射線化学療法の合併症である口腔粘膜炎症は発生頻度が高く様々な予防策（対症療法）が講じられている一方で、その発症機序の全容は未だ解明されていない。口腔粘膜炎症患者では口腔内細菌叢が変容することが明らかとなっているが、その変容した細菌叢が口腔粘膜炎症の発症にどのような影響を与えているかは不明である。近年、メタゲノム解析やメタボローム解析の普及とともに、口腔を含む消化器系の粘膜疾患やがんの発症に関与する細菌や細菌が代謝により排泄するものであるメタボライトの特定が盛んに行われている。そこで応募者らは、口腔粘膜炎症患者の口腔内細菌叢で優位となる細菌が放出するメタボライトが、口腔粘膜炎症の発症や増悪に何らかの影響を与えているのではないかと仮説を立てた。本研究では、メタゲノム解析とメタボローム解析による口腔粘膜炎症患者に特有なメタボライトの同定と、三次元口腔粘膜炎症モデルを用いたメタボライトの機能解明により、口腔粘膜炎症発症や進行メカニズムの解明につながる基礎的知見を得ることである。

【方法】東京医科大学病院歯科口腔外科・矯正歯科周術期口腔ケア外来を受診した頭頸部癌に対する放射線化学療法を行う患者から唾液 1ml を採取する。採取した唾液のメタボローム解析を行うことにより、口腔粘膜炎症患者の唾液中に特徴的な細菌や代謝産物の同定を行う。

【結果】口腔粘膜炎症グレード 0-1 の群（軽症群, N=5）とグレード 2-3 の群（重症群, N=5）の 2 群に分けてメタボローム解析を行った。その結果、唾液中の水溶性代謝物である代謝産物 A が重症群で有意に低下していることが明らかとなった。代謝産物 A を含有した飼料を口腔粘膜炎症モデルマウスに摂取させ、代謝産物 A が口腔粘膜炎症の発症に影響を及ぼすか検証を行った。代謝産物 A を投与した群では、非投与群と比較して有意な体重減少を認め、粘膜上皮の菲薄化や欠損、舌乳頭の萎縮の増悪を認めた。

【結語】口腔粘膜炎症患者では、その重症度によって口腔内のメタボライトが変容する可能性が示唆された。また、口腔粘膜炎症モデルマウスを用いた実験では、代謝産物 A を含有する資料を摂取したマウス群にて、口腔粘膜炎症が増悪する傾向を認めた。今後は代謝産物 A における口腔粘膜炎症への影響に関して、モデルマウスの更なる解析を行うことを予定している。さらに、三次元口腔粘膜炎症モデルを用いた *in vitro* 実験を行い、詳細なメカニズムの解明を目指したい。