

口腔感染症とバイオフィルム

1 国立感染症研究所 細菌第一部

○泉福 英信¹

口腔微生物叢は750種類以上の微生物により構成されると考えられている。そのなかで一部の菌は歯表面上にバイオフィルム(BF)を形成し、う蝕、歯周病の原因として病原性を発揮している。近年では、少子高齢化とともに口腔BFにおいて日和見菌が増加し誤嚥性肺炎の原因に関わることが報告されている。この口腔BFの形成メカニズムは、近年新たな展開を見せている。従来は、スクロースを介して *Streptococcus mutans* が産生したグルコシルトランスフェラーゼ(GTF)による非水溶性グルカンの合成が重要なメカニズムとして説明されていた。しかし、実際はスクロースを摂取しなくても口腔BFは形成される。口腔BFは、*S. mutans* のみならず他の Streptococci, Actinomyces や Lactobacillus などの複数の菌とともに形成される。非水溶性グルカンを合成するGTFを放出している菌群が主ではない。よって本来のBF形成メカニズムを明らかにしていくためには、スクロースに依存しない、複数の菌によるBF形成メカニズムを研究する必要がある。最初に歯表面に付着する菌は、*Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* などの Streptococci, *Actinomyces naeslundii*, Veillonella sp などである。これらの菌群は、他の菌と相互作用し凝集体をつくり、BFが厚みを増すきっかけをつくると考えられている。高齢者で感染率が増加する *Candida albicans* や歯周病原菌と考えられている *Porphyromonas gingivalis* も *S. gordonii* と結合することが知られている。口腔粘膜上では、上記の初期付着菌に比べ *Streptococcus salivarius* などが増えてくる。これらの菌を実際 *in vitro* の実験系でBFを形成させると、スクロースが存在する培地において、厚みのあるBFを形成しない。*S. mutans* であっても他の糖としてグルコースを培地に使用するとBFを形成するがその性質はスクロースを使用した場合と比べ粘着性も低く剥がれやすい。これは、非水溶性グルカンをつくるGTFが働かないため、他の streptococci と似たBF形成となる。しかし、この粘着性も低く剥がれやすいBFが口腔BF形成のもう一つの鍵と考える。そこで、グルコースを培地として使用した際に形成される *S. mutans* のバイオフィルムをモデルとして、スクロースに依存しないBF形成メカニズムの検討を行った。また *S. mutans* が歯表面で凝集、密集し、それを菌のセンサーが感知して様々な遺伝子や分子が動きだし病原性を発揮させるクオラムセンシング(QS)システムに関わる遺伝子を、実験室株よりも厳しい環境で生き残る臨床分離株を利用して検討を行った。臨床分離株の中でBF形成能の高い株と低い株を利用して、BF形成時遺伝子発現の違いをマイクロアレイにて解析すると、高い株において発現量が4倍以上増加および減少した遺伝子74個が明らかになった。それらの遺伝子を利用して、浮遊細胞とBF細胞における遺伝子発現の差を検討すると、QSシステムに依存した遺伝子である *sunL* がBF形成を制御する遺伝子であることが明らかとなった。*sunL* は、グルコース含有培地において、pH低下などのストレス存在下による死菌形成、菌体外DNAの放出に深く関わり、それらがBF形成に物理的に作用することが明らかとなった。*sunL* は、下流に存在する *pknB* や *comY* の発現に関与していた。*pknB* や *comY* は細胞壁の構造に関与し、耐酸性や遺伝子の取り込みに関わることがわかっている。よって、これらの遺伝子間のネットワークがバイオフィルム形成に関与してくると考えられる。本講演では、これらの遺伝子と取り巻く遺伝子に依存した新しい口腔BF形成とそのBFに関わる感染症について解説する。