

2025年5月22日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

酪酸による細胞への影響は経時的に変化する 歯周病関連細菌の主要代謝産物“酪酸”による 細胞傷害性の解釈に新視点

【発表のポイント】

- 歯周病関連細菌の主要代謝産物“酪酸”は、ホスト細胞を傷害し、歯周病の病態に影響を与えることはこれまでも示されてきました。
- ヒト歯肉線維芽細胞（HGF）^{（注1）}を酪酸共存下で培養すると、初期には従前の報告と同様に増殖が抑制されるものの、共存時間の長期化に伴い、増殖が再開しました。しかも、細胞形態、エネルギー代謝、酪酸代謝についても経時的に変化し、酪酸による細胞への影響は時間経過に伴って変化し、必ずしもその影響が単一ではないことを明らかにしました。
- 一方、創傷治癒に重要である細胞遊走能^{（注2）}は、共存時間の長期化と共に低下する傾向が見られ、酪酸と長期間共存した歯周組織が炎症を起したり外傷を受けたりすると、治癒しにくい可能性が示されました。

【概要】

歯周病関連細菌の主要代謝産物である“酪酸”は、歯周組織細胞の増殖抑制、アポトーシス誘導、炎症性サイトカイン産生促進などを通じて、歯周組織の破壊に寄与することがこれまで示唆されてきました。

東北大学大学院歯学研究科の高橋信博特任教授、鷲尾純平准教授および大谷栄毅歯科医師らの研究グループは、歯周病患者の歯周ポケット内では歯周組織が継続的に酪酸にさらされている可能性に着目し、酪酸刺激による細胞への影響が、共存時間の経過に伴って変化するのかどうかを、HGFを用いて評価しました。その結果、共存時間の長期化に伴い、細胞増殖、細胞形態、細胞代謝能、細胞遊走能への影響に変化が観察され、酪酸による影響が経時的に変化することが示唆されました。本研究成果は、酪酸による歯周病態への真の影響を解明する際、共存時間を考慮することの重要性を示すものです。

本成果は、2025年4月24日付で学術誌 Clinical and Experimental Dental Research にオンライン公開されました。

【詳細な説明】

研究の背景

酪酸は、*Porphyromonas gingivalis* や *Fusobacterium nucleatum* などの歯周病関連細菌が産生する主要代謝産物のひとつで、その細胞傷害性から、歯周病の病態に影響を及ぼすことが示唆されてきました。また酪酸は、歯周病患者の歯周ポケットから高濃度に検出されることが知られており、酪酸濃度と歯周病の病態には、正の相関関係があることも報告されています。

一方、濃度によりその影響が異なることが示唆されており、高濃度酪酸（約 10 mM）を用いた *in vitro* 研究では、歯周組織構成細胞の細胞増殖抑制、アポトーシスの誘導、さらには炎症性サイトカインの産生促進を通じて、直接的な歯周組織の破壊や、歯周病における炎症の増悪に関与する可能性が示されてきたのに対し、低濃度酪酸（約 1 mM）では、むしろ歯周組織の炎症を抑制し、歯周病の症状を軽減する可能性が近年示されています。また、口腔では歯周病原因子として、歯周組織に負の影響を与える物質として認識されてきたのに対し、腸管においては、腸管上皮細胞のエネルギー源として利用され、腸管の健康を向上させる有益な物質として認識されてきました。このように、酪酸による影響は、濃度の違いや、影響を受ける細胞や組織の違いなどによって異なっており、時に「酪酸パラドックス」とも呼ばれ、注目されてきました。口腔内における酪酸の影響についても、必ずしも単一的な負の影響だけではなく、条件によって異なった影響を示す可能性が考えられますが、十分な知見はありませんでした。そこで本研究では、歯周病患者の歯周ポケット内では、歯周組織が持続的に酪酸に曝露されているという事実に着目し、酪酸刺激による細胞への影響が、酪酸との共存時間の違いによって変化するのかについて、ヒト歯肉線維芽細胞（HGF）を用いて、多角的に評価しました。

今回の取り組み

本研究では、歯周ポケット内で観察される 5-10mM の酪酸がヒト歯肉線維芽細胞（HGF）に及ぼす影響の時間依存的な変化について、細胞増殖、細胞形態、エネルギー代謝、酪酸代謝、細胞遊走能を対象として、最大で 120 時間までの変化を評価しました。

10 mM 酪酸との共存初期（24 時間後）は、従前の報告と同様に HGF の細胞数減少を伴う増殖抑制が観察されましたが、時間経過とともに増殖が回復することが明らかになりました（図 1）。細胞の形態については、10 mM 酪酸存在下で時間依存的に拡大する傾向が観察され、細胞面積が最大約 4 倍まで増加しました（図 1）。このような形態変化は、アクチンの再編成や Akt^(注3) 不活性化との関連が示唆されており、細胞機能に様々な影響が起きていることを示唆するものです。また、エネルギー産生に重要なグルコース代謝機能は、10mM 酪酸共存共存開始 12-24 時間後は、本来の酸化的リン酸化主体の代謝から解糖系

主体の代謝へとシフトしたのに対し、その後、本来の酸化的リン酸化主体の代謝へと回復する傾向が観察されました。その際、ATP 産生は 24 時間後に約 1.6 倍に増加したと推定されますが、この ATP 供給増加が細胞増殖回復や形態変化に寄与した可能性が考えられました。さらに、HGF は腸管上皮細胞と同様に酪酸を消費したことも示され、HGF のエネルギー産生に寄与することが示唆されました。特に 24 時間後に酪酸消費の増加傾向を示したことから、酪酸代謝由来の ATP も前述の細胞増殖回復に寄与した可能性があります。さらに、創傷治癒に重要な細胞遊走能は、長期間酪酸と共存した HGF 細胞で抑制される傾向が観察されました (図 2)。このことは、歯周病関連細菌に由来する高濃度の酪酸に持続的に曝露された歯周組織は創傷治癒しにくくなることを示唆し、日常的な口腔衛生管理や歯周病治療における酪酸制御の重要性を示すと考えられました。

今後の展開

本研究で確認された、時間依存的に変化する酪酸による多様な作用は、歯周病の病態における酪酸の役割を理解する上で、新たな視点を提供するものと考えています。これまで、酪酸は歯周病の発症および進行に寄与すると認識されてきました。しかし、本研究成果は、短時間の酪酸曝露実験では見落とされてきた現象、すなわち時間経過とともに細胞に対する酪酸の影響が変化し、細胞の形質を変えながらも酪酸との共存環境に適応していくという、新たな発見に繋がるものと考えています。

今後は、酪酸が宿主細胞および組織に及ぼす影響について、他の細胞種や組織への影響も含め、*in vitro* でその詳細メカニズムの解明を行っていきたいと考えています。また、マウスを用いた動物実験などの *in vivo* 実験を通じ、酪酸が如何に歯周病の病態に寄与するのか、その治療法の模索なども含め、臨床的な研究も展開していきたいと考えています。

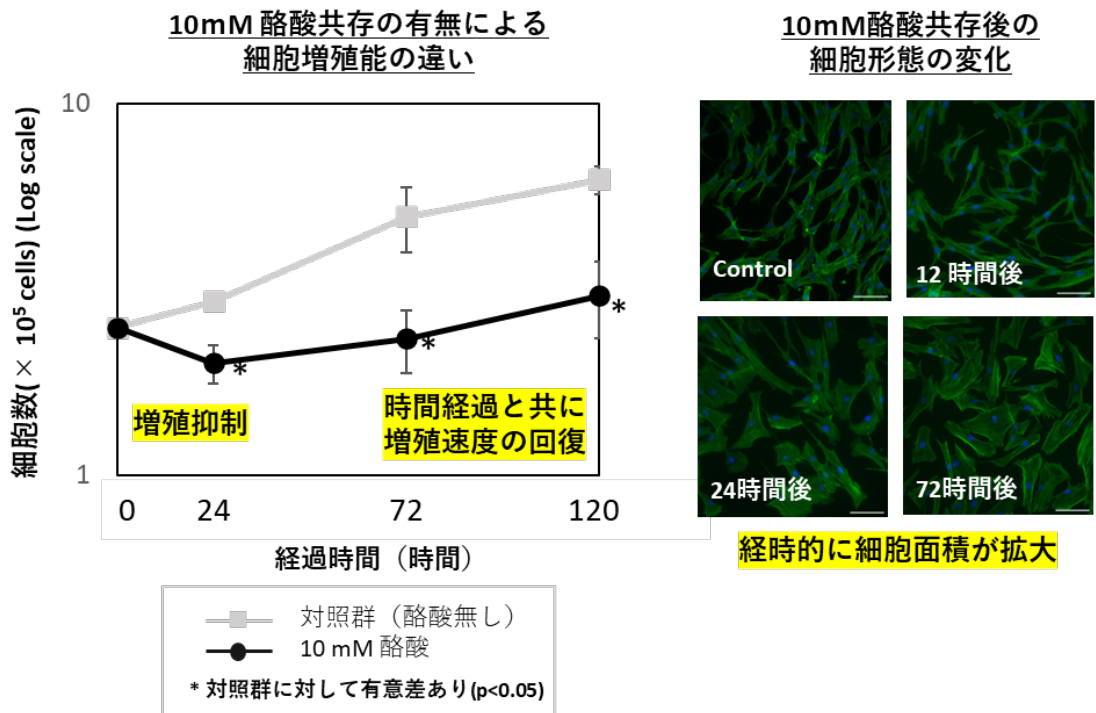


図 1. 細胞増殖と細胞形態に対する酪酸による影響の概要

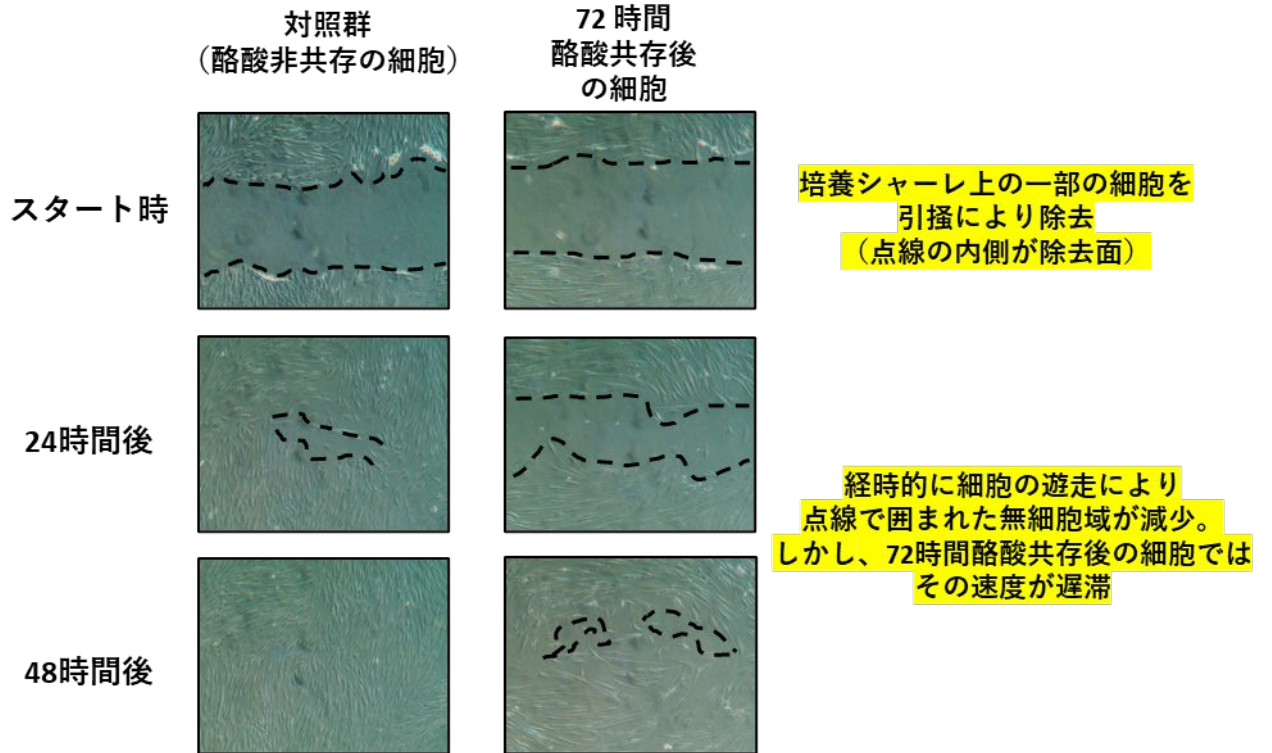


図 2. 細胞遊走能への酪酸による影響の概要

【謝辞】

本研究は、科研費（21H03151、20K10241、23K21499、24K02657）、及びAMED ムーンショット型研究開発事業（目標7：JP 23zf0127001h）による研究助成により実施されました。

【用語説明】

注 1. 歯肉線維芽細胞（HGF）：歯肉を構成する主要な細胞の一つで、歯肉の維持、修復、再生に重要な役割を担っている細胞です。

注 2. 細胞遊走能：細胞が能動的に移動する能力のことを指します。この能力は、生体内のさまざまな重要なプロセスに関与しており、例えば組織の再生、免疫応答、創傷治癒などの過程で中心的な役割を果たします。細胞が適切に遊走することで、傷ついた組織の修復が促進され、免疫細胞が病原体のもとへ素早く移動し、防御反応を発揮することができるとされます。

注 3. Akt：細胞内のシグナル伝達経路にかかわる重要な分子で、Akt がリン酸化されると、引き続き細胞内の様々なタンパク質がリン酸化され、細胞の生存、増殖、代謝などの様々な細胞機能が調節されることが知られています。

【論文情報】

タイトル：

Time-Dependent Changes in Effects of Butyrate on Human Gingival Fibroblasts

著者：

Haruki Otani, Jumpei Washio*, Aoi Kunitomi, Satoko Sato, Yuki Abiko, Shiori Sasaki, Kazumasa Ohashi, Satoru Yamada, Nobuhiro Takahashi

*責任著者：東北大学大学院歯学研究科 准教授 鷺尾 純平

掲載誌：Clinical and Experimental dental research

DOI：https://doi.org/10.1002/cre2.70120

URL：https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cre2.70120

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院歯学研究科

特任教授 高橋 信博

東北大学大学院歯学研究科口腔生化学分野

准教授 鷺尾 純平

TEL: 022-717-8295

Email: OEB@dent.tohoku.ac.jp (口腔生化学分野)

（報道に関すること）

東北大学大学院歯学研究科

広報室

TEL: 022-717-8260

Email: den-koho@grp.tohoku.ac.jp