

令和元年 8 月 8 日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科

口腔内細菌によるアセトアルデヒド産生 その産生機構と代謝的特徴の解明

【発表のポイント】

- ・ 近年、口腔内細菌によって産生されるアセトアルデヒドが口腔がん発生リスク増加に寄与することが示唆されており、注目を集めている。しかし、その産生機構や代謝的特徴は不明であった。
- ・ 本研究を通じ、口腔常在細菌によるアセトアルデヒド産生に関連する代謝機構、さらには口腔環境因子がその産生に及ぼす影響が明らかになった。これらの知見は、口腔内細菌によるアセトアルデヒド産生活性の評価法やその低減法の開発等に寄与することが期待される。

【概要】

東北大学大学院歯学研究科口腔生化学分野の高橋信博教授、鷲尾純平講師および同研究科口腔システム補綴学分野の互野亮歯科医師らの研究グループは、口腔常在細菌のアセトアルデヒド産生に関与する口腔環境因子やその産生メカニズムを明らかにしました。

近年、口腔内細菌がグルコースやエタノールから発がん性を持つとされるアセトアルデヒドを産生すること、またそれが口腔がん発生のリスク因子となっていることに注目が集まっています。しかしながら、それらのアセトアルデヒド産生に関わる詳細な代謝機構や、その産生に対する口腔環境因子による影響は不明でした。

今回、アセトアルデヒド産生能を持つことが知られている複数の口腔常在細菌(口腔レンサ球菌属および口腔ナイセリア属)を用いて、口腔内環境を想定した各条件下にて、エタノールやグルコースを基質としてアセトアルデヒドおよび他代謝産物の産生量を測定したところ、エタノールからのアセトアルデヒド産生が高く、さらに、好気環境かつ弱アルカリから中性 pH の環境下にて、その産生が増加したことが明らかになりまし

た。また、エタノールは好気環境でアルコール脱水素酵素によって酸化されてアセトアルデヒドになり、生じた酸化力はNADHオキシダーゼで処理されることで、効率的に代謝が進むことが推測されました。

口腔常在菌として健康な口腔内に多く生息する細菌種から高いアセトアルデヒド産生能が確認されたこと、さらに、このアセトアルデヒド産生は、健康な口腔環境で想定される環境条件で高くなったことから、健康的な口腔内細菌叢においてエタノールからアセトアルデヒドが産生されやすいこと示唆します。本研究は、口腔内細菌がアセトアルデヒド産生を介して発がんにも関わる可能性を支持するものであり、口腔内細菌が関与する口腔がんリスクの評価法や低減法の開発にも寄与することが期待されます。

本研究成果は、令和元年7月18日付で Scientific Reports 誌に掲載されました。

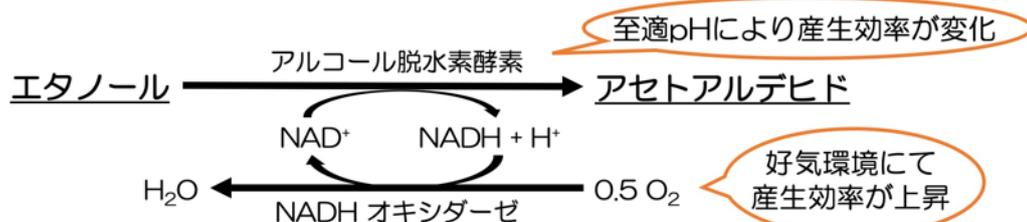
研究背景

- 口腔内細菌が産生するアセトアルデヒドが口腔がんリスクとなる可能性を示唆
- しかし、その産生代謝機構や代謝的特徴は不明

本研究成果

1. 主にエタノールから産生される
2. 口腔常在菌（口腔レンサ球菌、口腔ナイセリア）が産生する
3. 弱アルカリ～中性pHで産生活性が高い
4. 好気環境で産生活性が高い
5. アルコール脱水素酵素活性とNADHオキシダーゼ活性が検出される

口腔内細菌によるアセトアルデヒド産生代謝機構（推測図）



- 健康的な口腔内細菌叢・口腔環境であっても、口腔常在菌が飲酒由来アルコールからアセトアルデヒドを産生し、口腔がんリスクを高める可能性を示唆
- 口腔清掃不良とアルコール多飲はこれを増強する可能性あり

図 1 本研究の概要

【研究の背景】

近年、口腔内細菌がアルコールやグルコースを代謝して産生されたアセトアルデヒドが、口腔がんのリスク因子となる可能性について、注目されています。しかし、口腔内細菌がアセトアルデヒドを産生する機構や、その代謝的特徴は不明でした。

これまでの研究で、口腔レンサ球菌属、口腔ナイセリア属、口腔アクチノマイセス属などの口腔常在菌(健康な口腔内に多くみられる菌)が、アセトアルデヒド産生菌として報告されています。そのため、口腔内でのアセトアルデヒド産生量の増減は、口腔内の特定細菌の有無よりも、食事、口腔清掃状態、唾液の分泌量や緩衝能力などにより変動する口腔環境因子の影響によって生じるのではないかと考えました。

そこで我々は、口腔内環境を想定した各種条件下(酸素濃度、pH、基質)で、アセトアルデヒド産生量がどのように変化するかを明らかにし、さらに、アセトアルデヒド産生に関わる酵素活性を測定することで、アセトアルデヒド産生代謝機構やその特徴を検討することを目的にしました。

【方法】

本研究では、2種の口腔レンサ球菌(*Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*) および 2種の口腔ナイセリア(*Neisseria mucosa*, *Neisseria sicca*)、比較対象として *Streptococcus mutans* を使用しました。

各菌を通法に従って培養後、菌懸濁液を作成しました。密封可能な試験管に、菌懸濁液、基質(100 mM グルコースもしくは 11 mM エタノール)、pH を調整するための緩衝溶液を封入し、好気、嫌気の両環境下、37 度にて代謝させ、センサーガスクロマトグラフィを用いてアセトアルデヒド産生量を、HPLC にて各種有機酸産生量を測定しました。さらに、エタノールからのアセトアルデヒド産生に関わると考えられるアルコール脱水素酵素および NADH オキシダーゼの活性を測定しました。

【結果】

エタノールを基質としたアセトアルデヒド産生は、実験に用いた全菌種において確認され、その産生量は一部を除き pH 8.0 で多く、pH 低下とともに減少する傾向が見られました。また、嫌気条件と比し、好気条件でその産生量が大きく増加しました。さらに、全菌種において、アルコール脱水素酵素と NADH オキシダーゼの活性が確認されました。

一方、グルコースを基質としたアセトアルデヒド産生は、*Streptococcus* 属からのみ確認されました。また、その産生量は、エタノール基質時の産生量と比して 10 分の 1 ほどと少ないものでした。

【考察・結論・研究の意義】

本研究結果より、口腔レンサ球菌や口腔ナイセリアといった口腔常在菌が、主にエタノールよりアセトアルデヒドを産生していること、また好気環境かつ弱アルカリ性から

中性 pH 環境下において、その産生活性が高いことが明らかになりました。さらに、エタノールからのアセトアルデヒド産生には、アルコール脱水素酵素と NADH オキシダーゼが関与していることが推測されました。アルコール脱水素酵素の至適 pH が 7.5~9.2 であること、NADH オキシダーゼによって NAD⁺が再生される際に酸素が必要となることから、前述のような環境下でアセトアルデヒド産生が高まったと推測されました。一方、嫌気環境においても、その量は少ないものの、一部の細菌によりグルコースを基質としてアセトアルデヒドが産生されていることが分かりました。

エタノール由来の産生活性が高くなる環境は、比較的薄い口腔バイオフィルムや唾液中など、健康な口腔環境で想定される環境に近いことが示唆されます。そのため、たとえ健康な口腔内細菌叢・口腔環境であっても、口腔常在菌が飲酒由来のアルコールからアセトアルデヒドを産生し、口腔がんリスクを高めていることが示唆されます。また、これまで疫学的に口腔がん発生との関連が示唆されてきた口腔清掃不良とアルコール多飲は、これを増強する可能性が考えられました。本研究成果は、口腔内細菌が関与する口腔がん発生リスクの評価法や低減法の開発に寄与することが期待されます。

【論文題目】

Title: Metabolic property of acetaldehyde production from ethanol and glucose by oral *Streptococcus* and *Neisseria*

Authors: Ryo Tagaino, Jumpei Washio, Yuki Abiko, Naoko Tanda, Keiichi Sasaki, Nobuhiro Takahashi

Journal: Scientific Reports, volume 9, Article number: 10446, 2019

URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-46790-9>

DOI: 10.1038/s41598-019-46790-9

【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

口腔生化学分野

教授 高橋 信博(たかはし のぶひろ)

講師 鷺尾 純平(わしお じゅんぺい)

電話 022-717-8294 / 8295

E-mail: OEB@dent.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院歯学研究科

総務係

電話 022-717-8244

E-mail: den-syom@grp.tohoku.ac.jp