

課題番号 20

口腔感染症に対する免疫応答機構の解明

[1] 組織

代表者：永尾 潤一

(福岡歯科大学機能生物化学講座感染生物学分野)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：田中 芳彦

(福岡歯科大学機能生物化学講座感染生物学分野)

分担者：岸川 咲吏

(福岡歯科大学機能生物化学講座感染生物学分野)

分担者：豊永 憲司

(福岡歯科大学機能生物化学講座感染生物学分野)

研究費：物件費 13 万円

[2] 研究経過

口腔内に常在する微生物が原因となる代表的な感染症として、歯周病と口腔カンジダ症が挙げられる。歯周病は、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* が原因となり、口腔カンジダ症は、病原真菌 *Candida albicans* が原因となる。どちらの疾患とも宿主の免疫応答として、サイトカイン IL-17A を産生する Th17 細胞が関与することが知られている。Th17 細胞は、歯周病においては破骨細胞を活性化することで病態を増悪化する負の作用が知られている一方で、口腔カンジダ症においては、感染防御に関与する正の作用が知られている。しかしながら、歯周病および口腔カンジダ症における Th17 細胞の制御機構は不明な点が多い。*P. gingivalis* および *C. albicans* がそれぞれの疾患において Th17 細胞応答の抗原になると考えられるが、抗原ペプチドは不明であり、また責任 Th17 細胞の T 細胞受容体は特定されていない (図 1)。本共同研究では、加齢研・小笠原康悦博士の協力を得て、口腔感染症である歯周病と口腔カンジダ症に対する責任 Th17 細胞の T 細胞受容体 (TCR) を特定することで、疾患特異的な免疫応答機構を解明することを目的として、研究を遂行した。

以下、研究活動状況の概要を記す。本研究は、福岡歯科大学において、口腔カンジダ症のマウスモデルの構築、免疫応答の解析、免疫組織の単離、RNA サンプルの作成、T 細胞受容体レパートリー解析のための準備等、東北大学の小笠原康悦博士と情報を交換しながら、共同研究を進めた。申請者は、これまでに小笠原康悦

博士と共同研究を行ってきた実績があり、これまでに加齢研への訪問、研究の打ち合わせ、サンプルの送付と解析と準備を進めてきた経緯がある。本共同研究もこれまでの連携を生かして研究を進めた。本共同研究の打ち合わせは、研究電子メールや Zoom 会議により行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、特に口腔カンジダ症に注力し、以下に示す研究成果を得た。申請者らは、既知の口腔カンジダ症マウスモデルで使用される免疫抑制剤や抗生物質の投与なしに、*C. albicans* を舌に塗布することで、口腔カンジダ症を発症できるマウスモデルを構築することができた (*iScience* 2025;28:112675)。

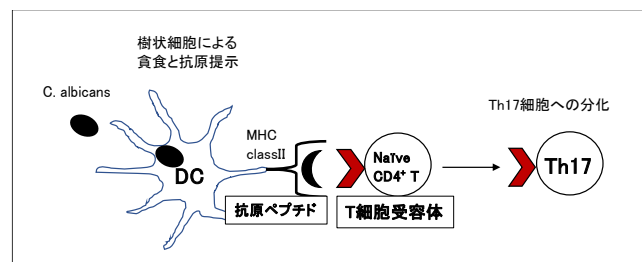


図 1. *C. albicans* に対する責任 Th17 細胞の誘導

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、有効な予防法・治療法が限られている口腔感染症に対する新しい予防・治療法の確立に飛躍的な進展が期待できる。

[4] 成果資料

論文発表]

1. Toyonaga K, Kishikawa S, Tanaka Y. Adaptor protein CARD9 is required for systemic host defense against *Candida auris* through the contribution of neutrophils. *iScience* 2025;28:113864.
2. Kaji E, Nagao J, Tanaka Y. Fungal pathogen-responsive Th17 cells in gut-mouth axis enhance protection against oropharyngeal candidiasis. *iScience* 2025;28:112675.

[学会発表]

1. 永尾潤一、岸川咲吏、豊永憲司、岩沼青葉、根来(安松)香奈江、田崎園子、田中芳彦. Red complex 細菌応答性の Th17 細胞に着目した歯周病病態形成の制御機構. 第 67 回歯科基礎医学会学術大会 (2025 年 9 月 5~7 日)
2. 岸川咲吏、永尾潤一、豊永憲司、岩沼青葉、田崎園

- 子、根来(安松)香奈江、田中芳彦. 歯周病原細菌感染は脳に免疫学的・神経学的変化を誘導する. 第67回歯科基礎医学会学術大会(2025年9月5~7日)
3. 豊永憲司、永尾潤一、田崎園子、岸川咲吏、岩沼青葉、根来(安松)香奈江、田中芳彦. 免疫受容体シグナル関連分子欠損がカンジダ症マウスモデルに与える影響. 第67回歯科基礎医学会学術大会(2025年9月5~7日)
 4. 浦崎奈緒、永尾潤一、岸川咲吏、田中芳彦. 病原真菌 *Candida albicans* のバイオフィルムに対する抗真菌薬と消毒薬の効果の検証. 第67回歯科基礎医学会学術大会(2025年9月5~7日)
 5. 岩沼青葉、豊永憲司、永尾潤一、岸川咲吏、岡曉子、田中芳彦. *Streptococcus mutans* 感染における自然免疫応答の解析. 第67回歯科基礎医学会学術大会(2025年9月5~7日)
 6. 永尾潤一、田中芳彦. 腸-口腔連関による口腔感染症の制御. 第70回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会(2025年11月15日)
 7. Jun-ichi Nagao, Emi Kaji, Sari Kishikawa, Kenji Toyonaga, Sonoko Tasaki, Satoru Iwai, Aoba Iwanuma, Yoshihiko Tanaka. Mucosal immune network of Th17 cells via gut-mouth axis enhance protection against oropharyngeal candidiasis. 第54回日本免疫学会総会(2025年12月10~12日)
 8. Sari Kishikawa, Jun-ichi Nagao, Kenji Toyonaga, Aoba Iwanuma, Kanae Negoro-Yasumatsu, Sonoko Tasaki, Satoru Iwai, Yoshihiko Tanaka. Chronic oral infection induces cognitive dysfunction by migrating IL-17A producing immune cells to the brain. 第54回日本免疫学会総会(2025年12月10~12日)
 9. Kenji Toyonaga, Sari Kishikawa, Jun-ichi Nagao, Aoba Iwanuma, Satoru Iwai, Arisa Aosaka, Tomoko Nagai, Masayuki Umemura, Sonoko Tasaki, Kanae Negoro-Yasumatsu, Yoshihiko Tanaka. Functional analysis of the signaling adaptor protein Card9 in *Candida auris* invasive infection. 第54回日本免疫学会総会(2025年12月10~12日)
 10. Aoba Iwanuma, Kenji Toyonaga, Jun-ichi Nagao, Satoru Iwai, Sari Kishikawa, Kyoko Oka, Yoshihiko Tanaka. Analysis of CARD9 function against cariogenic bacterium infection. 第54回日本免疫学会総会(2025年12月10~12日)