



令和 7 年 1 月 23 日

## 口の中から移植後の命を守る ～口腔細菌と GVHD の新発見～

### ◆発表のポイント

- ・「口腔細菌」が鍵：移植後の慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）<sup>(1)</sup>の発症に口腔内細菌叢の乱れが大きく関与することを示しました。
- ・ヒトとマウス実験で立証：ヒトの臨床データ・口腔サンプルと、マウス実験により、細菌叢の乱れや特定の病原細菌の増殖が慢性 GVHD 増悪につながる仕組みを解明しました。
- ・簡単で効果的：抗生剤軟膏や口腔ケアなどの患者負担が少ない方法で慢性 GVHD を軽減し、免疫抑制剤<sup>(2)</sup>のみに依存しない新たな治療法の可能性を拓きます。

岡山大学医学部血液・腫瘍・呼吸器内科の神原由依客員研究員と岡山大学病院血液・腫瘍内科の藤原英晃講師らの研究グループは、同種造血細胞移植<sup>(3)</sup>後に発生する慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）を予防・軽減する新たな治療法を開発するため、口腔内細菌叢に着目した研究を行いました。これらの研究成果は、2024 年 12 月 18 日に米国の血液学専門誌「*Blood*」に掲載されました。

本研究では、移植患者の口腔内細菌叢の解析から、移植方法によらず細菌叢の乱れが慢性 GVHD の発症と予後に相関していることを示しました。また、マウスモデルを通じて、口腔内で増殖した病原細菌がリンパ節や腸管に移行することで全身の免疫応答に影響を及ぼし、慢性 GVHD の発症と増悪を引き起こす経路を立証し、さらに、口腔細菌叢のコントロールが慢性 GVHD の予防・治療に有効であることを明らかにしました。

本研究成果は、移植後の長期生存に貢献し、過度な免疫抑制剤の使用を減らす新しい治療アプローチとなる可能性があります。造血細胞移植をより安全に行うための第一歩として、今後の臨床応用が期待されています。

### ◆研究者からのひとこと



藤原英晃 講師

移植患者さんへ還元できる研究にしたいという一心で取り組んできました。歯科の先生と協力し、移植期間を通じた口腔ケアが重要であると再認識できる研究成果となりました。

本研究が骨髄移植後の慢性 GVHD で困っている患者さんが減ることに少しでも貢献できればと考えています。本研究で得られた内容を臨床にフィードバックしたいと考えています。

神原由依  
客員研究員



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

同種造血細胞移植は白血病などの血液悪性疾患の根治療法です。移植医療の進歩により、移植後の長期生存率は向上していますが、慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）の発生率は近年増加傾向にあります。新規治療薬により慢性 GVHD で苦しむ患者は減少してきていますが、標準治療薬であるステロイドなどの免疫抑制剤の使用は感染症や再発のリスクがあり、依然として移植後長期成績を低下させています。このため、免疫抑制剤をできる限り回避しつつ、慢性 GVHD の発症を予防・軽減する方法の開発が急務となっています。

近年、腸内細菌叢の乱れ（Gut dysbiosis）<sup>(4)</sup>が急性 GVHD を含む移植長期成績の低下に関与することが明らかとなっており、腸内細菌叢は個体差や抗生剤等の複雑な要素が影響するため、治療介入は容易ではありません。口腔は消化管に次いで細菌量が多く腸管ともつながっていることから、口腔細菌が腸内細菌に大きな影響を及ぼしていることが推測されます。実際に口腔内細菌叢の乱れ（Oral dysbiosis）<sup>(5)</sup>はさまざまな全身性疾患と関わっていますが、口腔内細菌叢と GVHD に関する報告は限定的です。

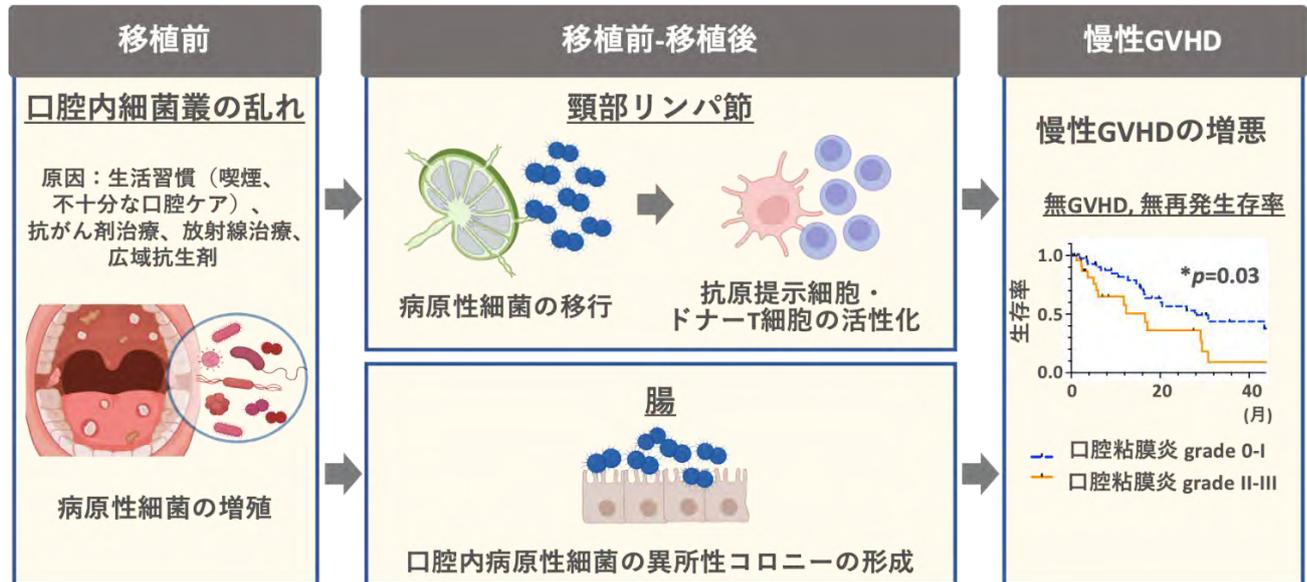
#### <研究成果の内容>

Oral dysbiosis は移植期の口腔粘膜障害<sup>(6)</sup>と関連していることから、岡山大学病院における同種移植患者（2010 年-2022 年, 344 人）の口腔粘膜障害重症度と GVHD 発症率を後方視的解析<sup>(7)</sup>しました。移植方法や免疫抑制剤の種類、移植前処置等にかかわらず口腔粘膜障害重症群で慢性 GVHD 発症率が有意に高いことが示されました。口腔細菌叢解析から慢性 GVHD 発症群では移植後の diversity（多様性）<sup>(8)</sup>が低下しており、Oral dysbiosis と慢性 GVHD の関係性が強く示唆されました。

次に Oral dysbiosis が慢性 GVHD を発症・増悪させる機序を解明するため、マウスに Oral dysbiosis を誘発する Oral ligature placement（OLP：マウスの歯間に糸を留置する手法）を用いて移植実験を行いました。慢性 GVHD マウスモデルにおいて OLP 群では Oral dysbiosis と慢性 GVHD の増悪を認めました。その機序として、①継続的な口腔内 *Enterococcus*<sup>(9)</sup>の増加と頸部リンパ節への移行、②抗原提示細胞刺激<sup>(10)</sup>によるドナー T 細胞の活性化と免疫反応の増幅、③口腔内 *Enterococcus* の腸管移行による慢性 GVHD 増悪が明らかとなりました。抗生剤軟膏の口腔内塗布により慢性 GVHD が軽減したことから、口腔病原性細菌の制御が慢性 GVHD 予防・治療に対する新しい効果的なアプローチとなる可能性が示唆されました。

#### <社会的な意義>

口腔ケアを中心とした Oral dysbiosis の改善には特殊な機器を必要とせず、患者にとって負担が少ない処置のため実臨床への応用が容易です。将来的には過度な免疫抑制剤の使用を避けた新たな GVHD 治療・予防法として本研究が応用され、造血細胞移植をより安全に行えるようになることを目指しています。



図：口腔内細菌叢の乱れが慢性GVHD増悪に影響を与える仕組み

生活習慣や抗がん剤治療の影響により口腔衛生環境が乱れると、細菌叢のバランスが崩れ、病原性細菌が増殖します。(1) 口腔内で増殖した病原性細菌が頸部リンパ節へ移行し、免疫細胞を活性化させます。(2) 病原性細菌が腸へ移行して異所性コロニーを形成することで、腸内細菌叢の乱れを引き起こします。これら二つの経路の結果として、持続的な炎症が生じ、慢性GVHDの進展につながります。ヒトのデータでは、口腔内細菌叢の乱れと移植後早期に発生する口腔粘膜炎が関連することが示されています。特に、重症な口腔粘膜炎を発症した患者グループでは、慢性GVHDの発症率が増加し、無GVHD・無再発生存率が低下することが明らかになりました。

### ■論文情報

論文名：Oral Inflammation and Microbiome Dysbiosis Exacerbate Chronic Graft-versus-host Disease

掲載紙：Blood

著者：Yui Kambara, Hideaki Fujiwara, Akira Yamamoto, Kazuyoshi Gotoh, Shuma Tsuji, Mari Kunihiro, Tadashi Oyama, Toshiki Terao, Ayame Sato, Takehiro Tanaka, Daniel Peltier, Keisuke Seike, Hisakazu Nishimori, Noboru Asada, Daisuke Ennishi, Keiko Fujii, Nobuharu Fujii, Ken-ichi Matsuoka, Yoshihiko Soga, Pavan Reddy, Yoshinobu Maeda

DOI：https://doi.org/10.1182/blood.2024024540

### ■研究資金

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（課題番号：JP20K22901 および JP21H02904、研究代表：藤原英晃）、研究助成金（課題番号：JP23K15301、研究代表：山本晃）、ヤクルトバイオサイエンス財団（研究代表：藤原英晃）、武田科学振興財団（研究代表：藤原英晃）、米国国立心肺血液研究所（課題番号：K08HL157619、研究代表：Daniel Peltier）、および米国 National Marrow Donor Program が資金提供する Amy Strelzer Manasevit 研究プログラム（研究代表：Daniel Peltier）の支援を受けて実施しました。



## PRESS RELEASE

### ■補足・用語説明

- (1) **慢性移植片対宿主病（慢性 GVHD）**：造血細胞移植後、ドナー由来の免疫細胞が患者自身の組織を攻撃してしまう病気。移植後に起こる合併症の一つ。
- (2) **免疫抑制剤**：免疫反応を抑える薬。GVHD などの治療に使用されるが、感染症や病気の再発リスクを高める可能性がある。
- (3) **同種造血細胞移植**：他人（ドナー）から採取した造血幹細胞を移植し、血液の病気を治療する方法。白血病などに用いられる。
- (4) **腸内細菌叢の乱れ（Gut dysbiosis）**：腸内に生息する細菌のバランスが崩れた状態。腸 GVHD や炎症性腸疾患の発症に関与している。
- (5) **口腔内細菌叢の乱れ（Oral dysbiosis）**：口の中に生息する細菌のバランスが崩れた状態。歯周病などの口腔疾患だけでなく、関節リウマチ、アルツハイマー病など全身疾患への関与が明らかとなっている。
- (6) **口腔粘膜障害**：口の中の粘膜が傷ついたり炎症を起こしたりする状態。抗がん剤治療や移植後に発生しやすい。
- (7) **後方視的解析**：過去のデータを遡って分析する研究手法。新たな治療方法や病気の原因を探るために行われる。
- (8) **diversity（多様性）**：細菌の種類やバランスの豊かさ。高い多様性は健康な状態を示す場合が多い。
- (9) **Enterococcus**：腸内や口腔に存在する細菌の一種。病原性を持つ場合があり、感染症や炎症に関与することがある。
- (10) **抗原提示細胞**：免疫細胞に病原体の情報を伝える役割を持つ細胞。GVHD の引き金となる。

#### <お問い合わせ>

岡山大学病院 血液・腫瘍内科

講師 藤原英晃

（電話番号）086-223-7151

（FAX）086-232-8226



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。