口腔衛生会誌　J Dent Hlth 76: 251–259, 2026

総　　説

歯科疾患の予防の現状と課題に関するナラティブレビュー —予防歯科の発展に向けて— 第3章　Dysbiosis の予防

日本口腔衛生学会予防歯科臨床委員会
久保庭雅恵[1)]　玉木　直文[2)]　小島　美樹[3)]　皆川久美子[4)]
竹内　倫子[5)]　財津　　崇[6)]　五月女さき子[7)]　竹内　洋輝[8)]
大石　憲一[9)]　岩崎　正則[10)]　江國　大輔[11)]

概要：本ナラティブレビューでは，歯科疾患の予防や管理に関する現状と今後の課題についてまとめることとした．第3章では，Dysbiosis の予防について報告する．Dysbiosis とは微生物叢構成比率の不均衡である．Dysbiosis が生じ，宿主防御機構とのバランスが崩れることにより歯科疾患のリスクが高まる．Dysbiosis の予防に関しては，dysbiosis に至る前の段階で，バイオフイルムを日々の機械的清掃（ブラッシング，フロッシング等）によって破壊し初期化することは，dysbiosis を予防する最も効果的な方法である．また，セルフケアで対処困難な部位の機械的清掃をプロフェッショナルケアで補完することも重要である．また，微生物叢を健康な状態に維持する生態学的アプローチによる方法（発酵性糖質の摂取制限，アルギニン代謝による pH 中和，食事性硝酸塩の摂取，フッ化物応用，選択的抗菌効果を有する食品成分の利用，プロバイオティクス，プレバイオティクス，選択的抗菌効果を有する成分の利用，抗菌的光線力学療法など）も検討されている．今後の課題としては，個々人の遺伝的背景や社会環境要因の違いを踏まえ，それぞれに固有の「健康な微生物叢」を定義することで，パーソナライズド医療の実現に資する知見の創出へと研究を発展させることが挙げられる．

索引用語：予防歯科，歯科疾患，Dysbiosis，ナラティブレビュー

口腔衛生会誌 76：251-259, 2026

緒　　言

本ナラティブレビューでは，予防歯科の発展に向けて，歯科疾患の予防や管理に関する現状と今後の課題についてまとめることとした．第1章では，う蝕と歯周病の予防について，第2章では，口腔機能低下症と口臭の予防について報告した．第3章では，dysbiosis の予防について報告する．

Dysbiosis の予防

1. 口腔微生物叢の dysbiosis とは

微生物間相互作用には，物理的および栄養的な共生関係もしくは拮抗関係，低分子化合物を介したクオラムセンシング，遺伝子伝達などがある．このため，微生物集団である口腔バイオフイルムは，単一菌種の研究結果からは推測できないような性質を示す場合がある．複数の相乗的／拮抗的な相互作用のネットワークは，微生物間

[1)] 大阪大学大学院歯学研究科口腔感染制御学系部門予防歯科学講座
[2)] 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科発生発達成育学講座予防歯科学分野
[3)] 梅花女子大学看護保健学部口腔保健学科
[4)] 新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔健康科学講座予防歯科学分野
[5)] 岡山大学学術研究院医療開発領域歯科予防歯科部門
[6)] 東京科学大学大学院歯科公衆衛生学分野
[7)] 富山大学附属病院臨床研究開発推進センター
[8)] 大阪大学歯学部附属病院予防歯科
[9)] 医療法人 Open UP クローバー歯科
[10)] 北海道大学大学院歯学研究院口腔健康科学分野歯科公衆衛生学教室
[11)] 岡山大学学術研究院医歯薬学域予防歯科学分野

の相互依存性を生み出し，口腔バイオフィルムに軽微な環境変動に対する耐性（レジリエンス）を与え，通常これが口腔の健康に寄与している[1]．しかし，口腔の健康に影響を及ぼす環境ストレス（例：発酵性糖質への頻繁な曝露，局所嫌気度の上昇，局所 pH の低下など）が閾値を超えた場合，口腔内微生物間の競合関係が変化し，dysbiosis（微生物叢構成比率の不均衡）が生じ，宿主防御機構とのバランスが崩れることにより歯科疾患のリスクが高まる[2,3]．また，歯肉縁下微生物叢においては，宿主炎症反応が dysbiosis をさらに促進させ，病原性を高めた微生物叢が歯周組織の炎症をさらに増悪させるという負のループが形成される[4-6]．

これまでに報告されてきた，dysbiosis を伴うほとんどの慢性疾患（例：炎症性腸疾患や皮膚炎など）は，1 菌種または少数菌種の明らかな過剰増殖による微生物の多様性の低下を特徴としている．一方，歯周病に関連する微生物叢は，歯周組織が健康な状態と比較して，ほぼ常に多様性が増加している[7]．細菌培養法や DNA-DNA ハイブリダイゼーション法などの初期の検出法により，*Porphyromonas gingivalis*，*Tannerella forsythia*，*Treponema denticola* の通称レッドコンプレックスと呼ばれる 3 種のグラム陰性偏性嫌気性菌が主要な歯周病原菌として特定され[8]，次世代シークエンサーの登場以降は，*Filifactor alocis*，*Fretibacterium fastidiosum*，*Desulfobulbus oralis* なども歯周病によって増加することが報告されている[9,10]．一方，*Rothia* 属，*Actinomyces* 属，*Streptococcus* 属などは相対的に減少するが，微生物叢から駆逐されることはない[10-13]．

この歯肉縁下微生物叢における多様性は，特定の時間軸の中で環境要因と協調して作用する宿主遺伝要因にも影響を受ける．加えて，同一患者であっても，歯周組織の部位ごとに，歯周病の病態に影響を及ぼし得る微生物叢の構成が異なる．また歯周病は，限局的な時間軸の中で歯周組織破壊が進行し，その後停止するというサイクルを繰り返しつつ増悪する，という特徴がある．これらのことから，歯周病は「宿主遺伝要因・微生物要因・環境要因・空間要因・時間要因の組み合わせにより，高度に個別化された病態」を示す疾患と捉える必要がある[7,14]（図 1）．

2. 機械的清掃による dysbiosis の予防

ヒト口腔内に共生する微生物のうち，歯の表面を覆う被膜（ペリクル）の構成成分である唾液タンパクと特異的に結合する能力を有する早期付着菌がまず歯面に付着し，分裂増殖しつつ菌体外に粘稠なマトリックスを放出し，そこにさらに多くの微生物が加わることで口腔バイオフィルムが形成される[15,16]．歯面に付着したバイオフィルムは，ブラッシングやフロッシング，咀嚼などによる物理的破壊がなければ時間とともに蓄積・成熟する．

このような成熟過程を経て最終的に微生物叢が dysbiosis に至ることから，歯肉縁上バイオフィルム，歯肉縁下バイオフィルムとも，形成初期段階における病原菌の比率は低い[15,17]．したがって，dysbiosis に至る前の段階で，バイオフィルムを日々の機械的清掃（ブラッシング，フロッシング等）によって破壊し初期化することは，dysbiosis を予防する最も効果的な方法である．また，セルフケアで対処困難な部位の機械的清掃をプロフェッショナルケアで補完するという観点から[18]，深い歯周ポケットなどセルフケア不可能な部位の有無や個々のセルフケア能力の違いが歯科医院でのメインテナンス間隔を設定する重要な要因となる．

3. 歯肉縁上微生物叢 dysbiosis の予防法

歯肉縁上微生物叢において，う蝕の発生要因となる dysbiosis を予防するには，単に「殺菌する」のではなく，微生物叢を健康な状態に維持する「生態学的アプローチ」が重要である[19]．具体的な予防戦略として近年報告されている生態学的アプローチ法の詳細について以下に示す．

1）発酵性糖質の摂取制限

頻繁な発酵性糖質（ショ糖，ブドウ糖，果糖，調理デンプン等）の摂取は歯肉縁上バイオフィルム内の pH を長時間にわたり低下させる．これが，強い耐酸性を有するう蝕原因菌の存在比率を高める主要なトリガーとなる．したがって，う蝕予防の基本的アプローチとして従来から用いられている，発酵性糖質の摂取頻度および摂取量の抑制と代用甘味料への置換が歯肉縁上バイオフィルムの dysbiosis 予防という側面からも有効であると考えられる[20]．また，唾液流量の低下（唾液分泌能低下）は，歯面付近での発酵性糖質および有機酸のクリアランスを妨げることで，う蝕の進行を著しく促進する．これを *in silico* にてシミュレーションした数理モデル研究によれば，唾液分泌能の低下がバイオフィルムの dysbiosis に及ぼす顕著な影響を克服するためには，発酵性糖質の摂取頻度を大幅に制限すること，および細菌の解糖系の酵素を直接的に阻害することが不可欠であるとされている[20,21]．後述する，フッ化物による解糖系の酵素エノラーゼの阻害効果などがこれに相当する[22]．

2）アルギニン代謝による pH 中和

う蝕病変は，バイオフィルムによる酸とアルカリの生成プロセスのバランスが崩れた歯の表面に発生する．アルギニンデイミナーゼ経路（arginine deiminase system;

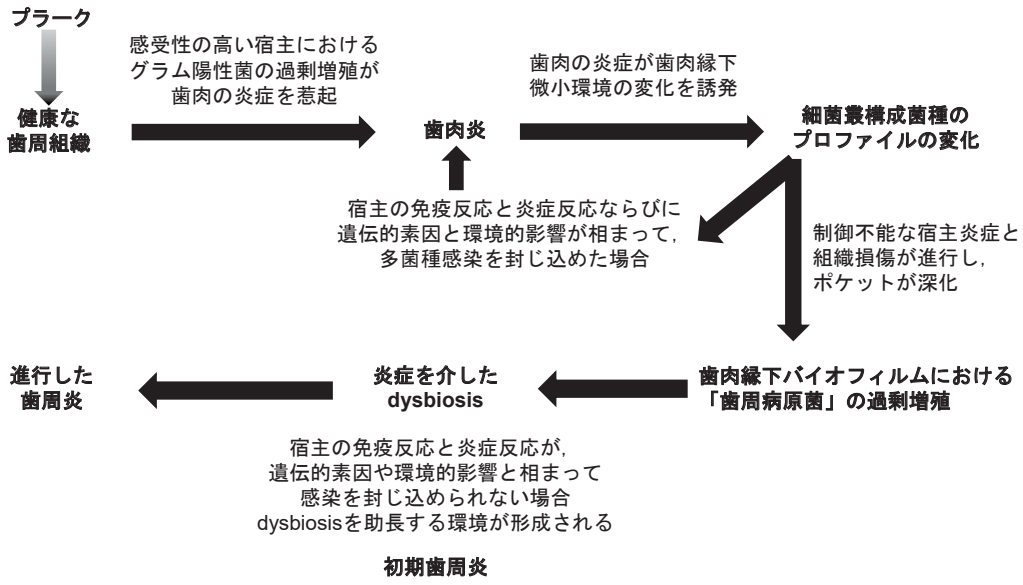


図 1　歯肉縁下細菌叢が dysblosis に至るメカニズム

ADS）を有する微生物は，アルギニンを代謝することによってアルカリであるアンモニアを生成し，発酵性糖質の代謝に起因するバイオフィルム酸性化の影響を相殺する．多くの基礎研究および臨床研究は，ADS を介したアルギニン代謝活性の測定が重要なう蝕抵抗性評価指標となり得ること，また，歯肉縁上バイオフィルムに定期的にアルギニンを供給することが，う蝕予防の有効な手段となり得ることを示唆している[23]．具体的利用法としては，プレバイオティクスとしてのアルギニン含有歯磨剤の利用，プロバイオティクスとしての ADS 保有菌株の利用などが提案されている[24]．一方，アルギニン代謝経路の下流に位置するポリアミン代謝経路の代謝物（プトレッシン，カダベリン）が歯周病原菌 *P. gingivalis* のバイオフイルム形成を促進し，その病原性を高めることが示されていることから，アルギニンの dysbiosis 予防への利用については，う蝕関連臨床指標による評価のみならず，歯周疾患関連臨床指標についても同時に評価する臨床研究による検証が望まれる[25]．

3）食事性硝酸塩の摂取

主にビーツや葉菜に由来する食事性硝酸塩は，特定の口腔細菌によって亜硝酸塩に還元され，亜硝酸塩はさらに一酸化窒素（NO）もしくはアンモニウムへと変換される．この一連の反応の結果，NO による血圧低下や病原菌の生育抑制，アンモニウムによる口腔の酸性環境の pH 上昇などの有益な変化が生じ，全身と口腔の健康に寄与すると考えられている[26,27]．唾液腺は血漿中の硝酸塩を唾液中に能動的に濃縮するため，唾液中の硝酸塩濃度は高い．空腹時は 0.1～0.5 mM（血漿濃度の 10 倍）であり，硝酸塩を多く含む野菜の摂取後には 5～8 mM あるいはそれ以上となる[28,29]．硝酸塩は *in vivo* および *in vitro* の双方の研究において唾液の酸性化に対する抵抗性を高めることが示されており，それによってう蝕の発生を予防する．また，硝酸還元菌である *Rothia* 属および *Neisseria* 属は，う蝕を有さない被験者において一貫して高レベルで検出され，介入研究においても硝酸塩を摂取するとその数が増加することが確認されている[26]．これらのことから，食事性硝酸塩の摂取は eubiosis（健康に関連する菌種の増加や機能の亢進がみられる微生物叢の状態）を維持するための生態学的アプローチとして有望視されている．

通常，胃の酸性環境下では，亜硝酸塩は NO に分解される．しかし，ビタミン C・ビタミン E・ビタミン A やポリフェノールなどの抗酸化物質が存在せず，ヘムやニトロ化可能な前駆体が存在する場合，ニトロソアミンやニトロソアミドなどの発がん性 N-ニトロソ化合物が生成される可能性がある．したがって，野菜や果物などの食物から硝酸塩を摂取することが人体にとって有益な反応につながると考えられる[27]．

本邦において，乳幼児期の口腔微生物叢の変化を追跡調査するコホート研究により，「健康な微生物叢」の発達過程を紐解く試みが進められている[30]．この研究において，生後 18 か月時点の唾液微生物叢の組成は，① *S. salivarius* 優位型，② *Neisseria* 優位型，③ *S. salivarius*, *Streptococcus lactarius*, *Streptococcus peroris* などの生後

4か月特有の細菌種が優勢な乳児型，という3つのプロファイルに分類されることが示されており，*S. salivarius* 優位プロファイルと *Neisseria* 優位プロファイルを比較したところ，離乳が不完全であること，果物の摂取量が少ないこと，および甘味飲料や甘い食物の摂取頻度が高いことが，*S. salivarius* 優位な微生物叢プロファイルと有意に関連している[30]．このことは，成人の口腔内微生物叢の基盤が18か月齢までに確立され，そのプロファイルはこの期間の食習慣によって決定される可能性があることを示しており興味深い．

4）フッ化物応用

フッ化物は歯質の強化だけでなく，解糖系を構成する酵素の一つであるエノラーゼの活性を阻害し，解糖系の下流に位置する有機酸産生量を低下させることで，歯肉縁上微生物叢の dysbiosis への移行を抑制する[22]．

5）選択的抗菌効果を有する食品成分の利用

健康関連菌には影響を与えず，病原菌のみに対して選択的抗菌効果を発揮する食品成分に着目した研究が増加している．一例として，希少糖の D-タガトースや D-アルロースがう蝕病原菌 *Streptococcus mutans* に対する増殖抑制効果やバイオフイルム形成阻害効果を示す一方で，非う蝕病原菌である *Streptococcus oralis* には影響しないことが *in vitro* や *ex vivo* で示されており，歯肉縁上微生物叢の dysbiosis 予防への有効性が示唆されている[31-33]．今後，ヒト口腔内での有効濃度の検証や臨床応用法の検討など，臨床研究でのエビデンスの蓄積が望まれる．

6）プロバイオティクス，プレバイオティクス他

近年，微生物叢のバランスを回復させるために，プロバイオティクス，プレバイオティクス，シンバイオティクス，ポストバイオティクスなどの戦略が導入されている[24]．

国際プロバイオティクス・プレバイオティクス科学協会（ISAPP）は，2013年にプロバイオティクスを「適切な量で摂取された際に，宿主に健康上の利益をもたらす生きた微生物」と定義しており[34]，この手法を用いることにより，①病原菌の競合的抑制，②抗菌性化合物の産生，③宿主免疫系の賦活化，が起こり健康効果を発揮することが期待される[35,36]．

歯科分野において，プロバイオティクスを初めて導入したのは Meurman らである．彼らは，ショ糖や乳糖を発酵できないためう蝕原性が低いとされている *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 がヒトの口腔内に定着し得ることを発見した[37]．小児においては，*L. rhamnosus* SD11 が唾液中の *S. mutans* の菌濃度を有意に低下させ，また *Firmicutes* 門や *Bacilli* 綱などに属する有益な細菌の数を増加させることにより，健康な口腔微生物叢の維持に寄与する可能性が示されている[38]．健康な成人においても，*L. rhamnosus* を含む発酵乳を定期的に摂取することで，唾液中の *S. mutans* の菌濃度が低下し，口腔衛生の改善に寄与するという報告がある[39]．

また，以前 *Lactobacillus reuteri* と命名されていた *Limosilactobacillus reuteri* は，ロイテリンやロイテリサイクリンなど，酸塩基安定性に優れた広域抗菌物質を産生することから，*L. rhamnosus* とともに歯科領域のプロバイオティクスに用いられる．ロイテリンは数種の有害なグラム陰性菌，グラム陽性菌，酵母，カビ，原生動物の成長を阻害する[40]．ロイテリサイクリンは低分子量抗生物質の N-アシル化テトラミック酸であり，黄色ブドウ球菌をはじめとする病原性グラム陽性菌に対して静菌作用および殺菌作用を示す[41]．

なお，プロバイオティクスの各菌株は独自の特性を示すため，う蝕の予防にあたっては，各菌株の特性を理解することがきわめて重要である[24,42]．

プレバイオティクスは「健康に有益な微生物の増殖を促進する成分を摂取する」手法である．腸内微生物叢にこの手法を適用する場合，胃酸などで分解されないことが要件となるが，口腔微生物叢ではこの限りではない．口腔微生物叢への応用例としては，前述した食事性硝酸塩，D-タガトース，D-アルロースなどの希少糖の摂取などがこれに相当する．

シンバイオティクスは，相乗的な効果が得られるプロバイオティクスとプレバイオティクスを組み合わせる手法を指す[43]．ADS を有する菌株とアルギニンを同時投与する手法がこれに相当する．

2021年，ISAPP は「ポストバイオティクス」を「宿主に健康上の利益をもたらす，生命反応を示さない微生物および／またはその成分からなる製剤」と定義した[44]．すなわち，ポストバイオティクスは，健康に有益な菌が産生・放出する代謝物および菌体成分（死菌の菌体構成成分）を投与する手法であるが，含有する菌が死菌であることから，易感染性患者に投与する際に感染症リスクを考慮する必要がない．また，歯磨剤やマウスウォッシュに配合しても成分が安定しており，輸送手段が簡便な方法で済むという利点がある．口腔微生物を用いた例として，熱殺菌された *Bifidobacterium animalis* BB12 が *in vitro* でバイオフィルムのう蝕原性を低減させ，熱殺菌された細菌が有益な特性をすべて完全に失うわけではないことを示した研究や，*Lactobacillus paracasei*

DSMZ16671 が，熱殺菌処理（121°C，20 分間オートクレーブ処理）後も，*S. mutans* と凝集する能力を維持していることを示した研究などがある[45,46]．その他の種類のポストバイオティクスがう蝕に対してどのような作用機序をもつかについての更なる調査は，この疾患の予防と治療に向けた革新的なアプローチをもたらす可能性があるが，今後さらに，ポストバイオティクスの安全性と有効性を評価するための基礎研究および臨床研究が必要である．

4. 歯肉縁下 dysbiosis の予防法

1）食事性硝酸塩の摂取

近年の研究により，食事性硝酸塩の摂取が歯肉縁上微生物叢の dysbiosis の予防のみならず，歯肉縁下微生物叢の dysbiosis からの回復に寄与する可能性が示されている[27]．しかし，炎症やストレスによって誘導される一酸化窒素合成酵素（iNOS）が L-アルギニンを基質として生成する硝酸塩および亜硝酸塩は歯周炎のバイオマーカーとして報告されていることから，ここにパラドックスが生じる．このパラドックスを読み解く鍵として，歯周組織に局在する代謝物のプロファイルの違いに着目した解釈モデルが提言されている[27]．

歯周組織が恒常性を維持した健康な状態では，NO は細菌の鉄硫黄クラスターと反応して活性酸素種の除去を促進し，また宿主の可溶性グアニル酸シクラーゼと反応して炎症を抑制するサイクリック GMP シグナル伝達経路を活性化する．

対照的に，歯周炎の炎症環境下では NO のスカベンジャーである活性酸素種および遊離ヘムのレベルが上昇することから，NO が有益な反応のために利用されにくくなる．さらに，酸化ストレスは NOS の脱共役を促進し，NOS を NO 産生酵素から活性酸素種産生酵素へと変換する．このように，酸化ストレスと NO 利用能の低下は，歯肉縁下微生物叢の dysbiosis を促進し，それによって引き起こされる歯周炎が全身の健康に影響を与える可能性がある[27]．

これらの疾患関連の状態は，硝酸塩を豊富に含む野菜の摂取や，硝酸還元能をもつ菌を用いたプロバイオティクスの併用といった食事介入によって緩和される可能性があるが，更なる調査研究が必要である．

2）選択的抗菌効果を有する成分の利用

歯肉縁上微生物叢へのアプローチと同じく，選択的抗菌効果を有する食品成分に着目した研究が年々増加している．歯肉縁下微生物叢の中での低い存在比率に比してその影響が大きく，微生物叢全体を高病原性へとシフトさせる能力を有することから keystone 病原菌と呼ばれる *P. gingivalis* は，標的とされる代表的な細菌種であるが[47,48]，カレーに用いられるスパイス（ターメリック）の成分であるクルクミンや糖アルコールのエリスリトールが *P. gingivalis* のプロテアーゼやペプチダーゼ活性を阻害することで，*P. gingivalis* への選択的抗菌効果を示すことが報告されている[49–51]．また，*P. gingivalis* の歯肉縁下微生物叢への定着とバイオフイルム形成を物理的・栄養的両面からサポートする歯周病関連菌 *Fusobacterium nucleatum* を標的とし，微生物叢が dysbiosis に至る前にその成熟を阻止することを目指す戦略も考案されている[25,52]．今後更なる臨床研究による，これらの戦略を用いた dysbiosis 予防法に対するエビデンスの蓄積が望まれる．

3）抗菌的光線力学療法

抗菌光線力学療法（Antimicrobial Photodynamic Therapy; aPDT）は，いくつかの口腔感染症において，有望かつ非侵襲的な局所治療および補助療法として導入されている．*P. gingivalis, F. nucleatum, Prevotella intermedia, Candida albicans* などの主要病原体の除去に対するその有効性は，多くの *in vitro* および臨床研究によって検証されてきた[53]．また，ナノテクノロジーを応用したもの，あるいは標的指向型の光増感剤の生産技術などにおける目覚ましい進展により，こうした治療法の有効性を高める方法についても研究が進められている[54]．

歯肉炎を有する被験者へのスケーリングに aPDT を併用した場合，処置後 2 週間の時点で歯肉縁下微生物叢中の歯周病原菌 red complex 3 菌種が占める割合が有意に減少するとの報告があることから[55]，歯肉縁下微生物叢の dysbiosis からの回復に aPDT を併用することが有益である可能性がある．

4）殺菌剤，抗菌剤

特定の殺菌剤や抗菌剤には，確固たるエビデンスに裏付けられた抗菌作用と臨床的有効性が証明されている一方で，メタゲノム解析による知見では，本邦では認可されていない高濃度のクロルヘキシジン含嗽液が *in vivo* における硝酸還元菌の多様性と生息数の低下を引き起こし，口腔微生物叢の dysbiosis を誘発する可能性が示されている[56,57]．

5. 今後の課題

以上のことから，口腔疾患の予防および治療においては，病原菌に対する有効性を示すと同時に，口腔内微生物叢の「バランス」を維持し得る手法を活用することが，長期的な口腔および全身の健康維持に資するものと考えられる[58,59]．

Dysbiosis 研究は，微生物叢解析技術の飛躍的な進展に伴い，従来の手法では知り得なかった新たな知見が蓄積されている[60-62]．今後は，個々人の遺伝的背景や社会環境要因の違いを踏まえ，それぞれに固有の「健康な微生物叢」を定義することで，パーソナライズド医療の実現に資する知見の創出へと研究を発展させる必要がある．

文　献

1) Rosier BT, Marsh PD, Mira A: Resilience of the oral microbiota in health: Mechanisms that prevent dysbiosis. J Dent Res 97: 371–380, 2018.
2) Marsh PD, Zaura E: Dental biofilm: Ecological interactions in health and disease. J Clin Periodontol 44 (Suppl 18): S12–S22, 2017.
3) Du Q, Ren B, He J et al.: Candida albicans promotes tooth decay by inducing oral microbial dysbiosis. ISME J 15: 894–908, 2021.
4) Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G: The oral microbiota: Dynamic communities and host interactions. Nat Rev Microbiol 16: 745–759, 2018.
5) Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC: The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. Front Immunol 11: 511, 2020.
6) Lamont RJ, Hajishengallis G: Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. Trends Mol Med 21: 172–183, 2015.
7) Scannapieco FA, Dongari-Bagtzoglou A: Dysbiosis revisited: Understanding the role of the oral microbiome in the pathogenesis of gingivitis and periodontitis: A critical assessment. J Periodontol 92: 1071–1078, 2021.
8) Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA et al.: Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol 25: 134–144, 1998.
9) Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N et al.: The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. ISME J 7: 1016–1025, 2013.
10) Chen T, Marsh PD, Al-Hebshi NN: SMDI: An index for measuring subgingival microbial dysbiosis. J Dent Res 101: 331–338, 2022.
11) Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE: The role of the microbiota in periodontal disease. Periodontol 2000 83: 14–25, 2020.
12) Abusleme L, Hoare A, Hong BY et al.: Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. Periodontol 2000 86: 57–78, 2021.
13) Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJB et al.: Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: From symbiosis to dysbiosis. J Oral Microbiol 15: 2197779, 2023.
14) Romandini M, Hajishengallis G, Curtis M et al.: Periodontal medicine rewired: Mechanisms linking periodontitis to systemic diseases. J Periodontal Res 2026 (DOI: 10.1111/jre.70099).
15) Wake N, Asahi Y, Noiri Y et al.: Temporal dynamics of bacterial microbiota in the human oral cavity determined using an in situ model of dental biofilms. npj Biofilms Microbiomes 2: 16018, 2016.
16) Kolenbrander PE, Palmer RJ, Jr., Rickard AH et al.: Bacterial interactions and successions during plaque development. Periodontol 2000 42: 47–79, 2006.
17) Kuboniwa M, Lamont RJ: Subgingival biofilm formation. Periodontol 2000 2: 38–52, 2010.
18) Sanchez IS, Carra MC, de Albornoz AC et al.: Long-term stability after nonsurgical treatment of periodontitis. Periodontol 2000, 2026 (DOI: 10.1111/prd.70032).
19) Pitts NB, Zero DT, Marsh PD et al.: Dental caries. Nat Rev Dis Primers 3: 17030, 2017.
20) Head D, Marsh PD, Devine D et al.: In silico study of hyposalivation and sugar exposure on biofilm dysbiosis. JADA Foundational Science 2: 100019, 2023.
21) Head D, Marsh PD, Devine DA et al.: In silico modeling of hyposalivation and biofilm dysbiosis in root caries. J Dent Res 100: 977–982, 2021.
22) Takahashi N, Washio J: Metabolomic effects of xylitol and fluoride on plaque biofilm in vivo. J Dent Res 90: 1463–1468, 2011.
23) Nascimento MM: Potential uses of arginine in dentistry. Adv Dent Res 29: 98–103, 2018.
24) Luo SC, Wei SM, Luo XT et al.: How probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics prevent dental caries: An oral microbiota perspective. npj Biofilms Microbiomes 10: 14, 2024.
25) Lamont RJ, Kuboniwa M: The polymicrobial pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis*. Front Oral Health 5: 1404917, 2024.
26) Rosier BT, Takahashi N, Zaura E et al.: The importance of nitrate reduction for oral health. J Dent Res 101: 887–897, 2022.
27) Rosier BT, Hajishengallis G, Wink DA et al.: Nitrate metabolism and periodontal health: The roles of nitric oxide in microbial killing and immunoregulation. Periodontol 2000, 2025 (DOI: 10.1111/prd.70006).
28) Lundberg JO, Govoni M: Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. Free Radic Biol Med 37: 395–400, 2004.
29) Burleigh M, Liddle L, Muggeridge DJ et al.: Dietary nitrate supplementation alters the oral microbiome but does not improve the vascular responses to an acute nitrate dose. Nitric Oxide 89: 54–63, 2019.
30) Kageyama S, Ma J, Furuta M et al.: Establishment of tongue microbiota by 18 months of age and determinants of its microbial profile. mBio 14: e01337–01323, 2023.
31) Mayumi S, Kuboniwa M, Sakanaka A et al.: Potential of prebiotic D-Tagatose for prevention of oral disease. Front

Cell Infect Microbiol 11: 767944, 2021.
32) Han S, Rajitha K, Park S et al.: Unveiling the impact of allulose on oral microbiota and biofilm formation via a cariogenic potential assessment platform. Front Cell Infect Microbiol 15: 1670139, 2025.
33) Zhao L, Wang H, Miao C et al.: Tagatose attenuates streptococcus mutans-induced dental caries by modulating oral microbiota and inflammatory responses in mice. BMC Microbiol 26: 191, 2026.
34) Hill C, Guarner F, Reid G et al.: Expert consensus document. the international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 11: 506–514, 2014.
35) Ghamari M, Sabzi S, Rajabi E et al.: Probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and bioactive agents in modulating harmful oral biofilms. Probiotics Antimicrob Proteins 18: 2838–2869, 2026.
36) Martin-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H et al.: Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol 43: 520–530, 2016.
37) Meurman JH, Antila H, Salminen S: Recovery of *Lactobacillus* Strain GG (ATCC 53103) from saliva of healthy volunteers after consumption of yoghurt prepared with the bacterium. Microbial Ecology in Health and Disease 7: 295–298, 1994.
38) Teanpaisan R, Surachat K, Wonglapsuwan M et al.: Short-term use of *Lacticaseibacillus rhamnosus* SD11 and the oral microbiome: Low caries RCT study. Oral Dis 30: 2736–2745, 2024.
39) Rungsri P, Akkarachaneeyakorn N, Wongsuwanlert M et al.: Effect of fermented milk containing *Lactobacillus rhamnosus* SD11 on oral microbiota of healthy volunteers: A randomized clinical trial. J Dairy Sci 100: 7780–7787, 2017.
40) Talarico TL, Dobrogosz WJ: Chemical characterization of an antimicrobial substance produced by *Lactobacillus reuteri*. Antimicrob Agents Chemother 33: 674–679, 1989.
41) Lin Xiaoxi B, Lohans Christopher T, Duar R et al.: Genetic determinants of reutericyclin biosynthesis in *Lactobacillus reuteri*. Appl Environ Microbiol 81: 2032–2041, 2015.
42) Teughels W, Loozen G, Quirynen M: Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? J Clin Periodontol 38: 159–177, 2011.
43) Yu X, Devine DA, Vernon JJ: Manipulating the diseased oral microbiome: The power of probiotics and prebiotics. J Oral Microbiol 16: 2307416, 2024.
44) Salminen S, Collado MC, Endo A et al.: The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 18: 649–667, 2021.
45) Schwendicke F, Horb K, Kneist S et al.: Effects of heat-inactivated *Bifidobacterium* BB12 on cariogenicity of *Streptococcus mutans* in vitro. Arch Oral Biol 59: 1384–1390, 2014.
46) Lang C, Bottner M, Holz C et al.: Specific Lactobacillus/Mutans Streptococcus co-aggregation. J Dent Res 89: 175–179, 2010.
47) Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA: The keystone-pathogen hypothesis. Nat Rev Microbiol 10: 717–725, 2012.
48) Curtis MA, Garnett JA, Darveau RP: The keystone-pathogen hypothesis updated: The role of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. J Periodontal Res 2025 (DOI: 10.1111/jre.70050).
49) Izui S, Sekine S, Maeda K et al.: Antibacterial activity of curcumin against periodontopathic bacteria. J Periodontol 87: 83–90, 2016.
50) Murai H, Kuboniwa M, Kakiuchi M et al.: Curcumin inhibits growth of *Porphyromonas gingivalis* by arrest of bacterial dipeptidyl peptidase activity. J Oral Microbiol 16: 2373040, 2024.
51) Hashino E, Kuboniwa M, Alghamdi SA et al.: Erythritol alters microstructure and metabolomic profiles of biofilm composed of *Streptococcus gordonii* and *Porphyromonas gingivalis*. Mol Oral Microbiol 28: 435–451, 2013.
52) Sakanaka A, Kuboniwa M, Shimma S et al.: *Fusobacterium nucleatum* metabolically integrates commensals and pathogens in oral biofilms. mSystems 7: e00170–00122, 2022.
53) Konopka K, Goslinski T: Photodynamic therapy in dentistry. J Dent Res 86: 694–707, 2007.
54) Gholami L, Shahabi S, Jazaeri M et al.: Clinical applications of antimicrobial photodynamic therapy in dentistry. Front Microbiol 13: 1020995, 2022.
55) 入江　浩，田畑　綾，内田　瑶ほか：抗菌的光線力学療法が歯肉縁下細菌叢の形成に与える影響について．口腔衛生会誌 70：144–151，2020.
56) Brookes ZLS, Belfield LA, Ashworth A et al.: Effects of chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. J Dent 113: 103768, 2021.
57) Brookes Z, Teoh L, Cieplik F et al.: Mouthwash effects on the oral microbiome: Are they good, bad, or balanced? Int Dent J 73: S74–S81, 2023.
58) Brookes Z, McGrath C, McCullough M: Antimicrobial mouthwashes: An overview of mechanisms —What do we still need to know? Int Dent J 73: S64–S68, 2023.
59) Yamashita Y, Takeshita T: The oral microbiome and human health. J Oral Sci 59: 201–206, 2017.
60) Easter QT, Fernandes Matuck B, Beldorati Stark G et al.: Single-cell and spatially resolved interactomics of tooth-associated keratinocytes in periodontitis. Nat Commun 15: 5016, 2024.
61) Duran-Pinedo AE: Metatranscriptomic analyses of the oral microbiome. Periodontol 2000 85: 28–45, 2021.

62) Zhang X, Ning Z, Mayne J et al.: Clinical microbiome analysis by mass spectrometry-based metaproteomics. Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif) 18: 149–172, 2025.

著者への連絡先：江國大輔　〒700-8558　岡山市北区鹿田町 2-5-1　岡山大学学術研究院医歯薬学域予防歯科学分野
TEL：086-235-6712　FAX：086-235-6714
E-mail：dekuni7@md.okayama-u.ac.jp

A Narrative Review about the Current Status and Future Challenges Regarding the Prevention of Oral Diseases
—For Development of Preventive Dentistry—
Part 3 Prevention of Dysbiosis

Committee of Preventive Dentistry in the Japanese Society for Oral Health
Masae KUBONIWA[1], Naofumi TAMAKI[2], Miki OJIMA[3], Kumiko MINAGAWA[4], Noriko TAKEUCHI[5], Takashi ZAITSU[6], Sakiko SOUTOME[7], Hiroki TAKEUCHI[8], Kenichi OHISHI[9], Masanori IWASAKI[10] and Daisuke EKUNI[11]

[1]Department of Preventive Dentistry, Graduate School of Dentistry, The University of Osaka
[2]Department of Preventive Dentistry, Graduate School of Medicine and Dental Sciences, Kagoshima University
[3]Department of Oral Health Sciences, Faculty of Nursing and Health Care, Baika Women's University
[4]Division of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry & Graduate School of Medicine, Dentistry and Health Sciences, Niigata University
[5]Department of Preventive Dentistry, Division of Dentistry, Medical Development Field, Okayama University
[6]Department of Dental Public Health, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Institute of Science Tokyo
[7]Center for Clinical and Translational Research, Toyama University Hospital
[8]Department of Preventive Dentistry, The University of Osaka Dental Hospital
[9]Open UP Medical Corporation, Clover Dental Clinic
[10]Division of Dental Public Health, Department of Oral Health Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University
[11]Department of Preventive Dentistry, Faculty of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Abstract: This narrative review summarizes the current status and future challenges regarding the prevention and management of dental diseases. This third report focuses on the prevention of dysbiosis. Dysbiosis refers to an imbalance in the composition of the microbiota. When dysbiosis occurs and the balance with the host's defense mechanisms is disrupted, the risk of oral diseases increases. Regarding the prevention of dysbiosis, the most effective method is to disrupt and reset the biofilm through daily mechanical cleaning (e.g. brushing and flossing) before dysbiosis develops. It is also important to supplement self-care with professional care for mechanical cleaning of areas that are difficult to manage through self-care alone. Furthermore, ecological approaches to maintaining a healthy microbiome—such as restricting the intake of fermentable carbohydrates, neutralizing pH through arginine metabolism,

consuming dietary nitrates, applying fluoride, utilizing food components with selective antibacterial effects, and employing probiotics, prebiotics, and antibacterial photodynamic therapy—are also being investigated. A key challenge moving forward is to advance research toward generating insights that support the realization of personalized medicine by defining an individual-specific "healthy microbiome", while accounting for variations in genetic background and sociocultural factors.

J Dent Hlth 76: 251-259, 2026

Key words: **Preventive dentistry, Oral diseases, Dysbiosis, Narrative review**

Reprint requests *to* D. EKUNI, Department of Preventive Dentistry, Faculty of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, 2-5-1, Shikata-cho, Kita-ku, Okayama, 700-8558, Japan
TEL: 086-235-6712/FAX: 086-235-6714/E-mail: dekuni7@md.okayama-u.ac.jp