

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：32710

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11688

研究課題名(和文)炎症性腸疾患の寛解期に果たす口腔ケアの役割：口腔と腸内細菌叢に着目した研究

研究課題名(英文) Role of oral-care in inflammatory bowel disease patients in remission: an oral and intestinal bacteria-based study

研究代表者

MATIN KHAIRUL (MATIN, Khairul)

鶴見大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：00372433

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：寛解から軽症と診断された炎症性腸疾患患者(IBD)ボランティアに対する臨床試験を計画し、口腔保健指導の口腔および腸内細菌叢への影響を臨床所見と突合することによって、その有効性を検討することにした。歯科専門家による専門的機械歯面清を含むおよび高度な口腔ケアを行うことにした。唾液、歯周ポケット内、舌面上のプラークおよび糞便サンプル中の得られたサンプルから口腔・腸内細菌叢の次世代シーケンス解析および定量PCR測定した。糞便サンプル中に口腔内病原菌が存在することがわかった。高度な口腔ケアによる変化が示唆され、腸内細菌叢に影響を及ぼす因子の探索とIBDの病態の解明につながることを期待する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔を消化管の1つと認識し、細菌学的にIBD患者の口腔と腸内との関係性に注目した臨床研究は少ない。特に、IBD患者に対して、歯科専門家による専門的口腔ケアの介入を実施し、その前後による口腔・腸内細菌叢の質的・量的変化について検証した報告は他に見当たらない。本研究結果が、よりエビデンスレベルの高い臨床研究のプロトコル立案に資することを期待する。

研究成果の概要(英文)： Oral health condition has really come into focus in recent years with growing attention for possible involvement of oral pathogens with the inflammatory bowel disease (IBD) condition. This clinical study investigated effect of an advanced oral-health care on the conditions of IBD patients in remission. Before and after a 12-week of this oral-care program clinical data and bacterial samples were collected. All bacterial samples were sequenced using an advanced next generation sequencing (NGS) technology (16S rRNA sequencing, Ion PGM System). Oral pathogens, namely; Streptococcus sinensis, Streptococcus mutans were detected in most oral and fecal samples and showed a trend of reduction after 12 weeks.

Observing the overall changes including oral-health condition and intestinal flora due to the advanced oral-care it can be suggested that to explore the causative factors in the oral-flora and to elucidate the pathophysiology of IBD continued investigations on this topic would be useful.

研究分野：医歯薬学

キーワード：炎症性腸疾患 寛解期 口腔ケア 口腔内細菌 腸内細菌 次世代シーケンス 口腔保健指導

1. 研究開始当初の背景

国の難病(特定疾患)に指定されている炎症性腸疾患(Inflammatory Bowel Disease: IBD)は、消化管に炎症をおこす難治性慢性炎症疾患である。発症メカニズムは解明されていないが、遺伝的素因、環境因子、腸内細菌などにより何らかの免疫異常が生じて発症すると考えられている。特に、腸内細菌叢の均衡破綻(dysbiosis)が免疫系の過剰な活性化を惹起する可能性を示した研究が増加している。最近では、口腔病原細菌が腸内細菌叢の均衡を崩し、過剰な免疫応答を誘導する可能性を示唆した研究が相次いで報告され、口腔ケアの重要性がこれまで以上に高まっている。

2. 研究の目的

上記背景をもとに、研究代表者らは「i) IBD 患者の口腔内から口腔病原菌を可能な限り除菌 ii) 口腔環境の向上 iii) 腸内細菌叢から口腔病原菌の除菌 iv) 炎症緩和につながる」という仮説をたてた。この仮説を検証するために、IBD 患者を対象に、専門的口腔ケアを介入項目とした臨床研究を実施し、口腔および腸内細菌叢への影響を解析した。

3. 研究の方法

本研究は鶴見大学歯学部と東京医科歯科大学医学部の両倫理審査委員会の承認のもと実施した。東京医科歯科大学医学部附属病院潰瘍性大腸炎・クローン病先端治療センター外来受診中で、寛解から軽症と診断されたIBD患者13名(39.8 ± 12.9歳)を対象に介入研究を行った。

介入項目は、Dental Drug Delivery System(3DS)を含む専門的口腔ケアとした。なお、今回実施した3DSは、カスタムトレーと次亜塩素酸電解水による歯面除菌方法である。

主要評価項目は、口腔内細菌叢と腸内細菌叢における口腔内病原細菌の質的・量的分布とした。副次的評価項目は歯周ポケット深さ(Pocket depth: PD)、プロービング時出血(bleeding on probing: BOP)とした。

ベ-スライン時に、歯周組織検査を行い、各被験者の口腔由来のサンプルと糞便サンプルを採取した。その後、被験者は歯科専門職によるPMTCを含む歯周基本処置後に3DSを行い、セルフオーラルケアとして、3DSによる除菌を12週間実施した(1日2回)。試験期間終了時にも介入前と同様に歯周組織診査とサンプル採取を行った。歯周組織検査の結果は、対応あるt検定とt検定を用いて統計解析を行った。全てのサンプルは、DNAを抽出し、Next generation sequencing(NGS)を用いてメタゲノム解析(16S rRNA sequencing on the Ion PGM System with Ion Reporter Software)を行った。さらに、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) に対する定量PCR(real-time PCR)を実施した。

4. 研究成果

1) 歯周組織検査の結果

IBD患者のPDは、ベ-スライン時は2.55 ± 0.29 mm、試験終了後は2.33 ± 0.27 mmであり、有意差が認められた($p < 0.01$)。BOPは、ベ-スライン時は36.5 ± 19.9%、試験終了後は17.0 ± 9.3%であり、有意差が認められた($p < 0.01$)。

以上から、本研究で介入項目として採用した専門的口腔ケアは、IBD患者の歯周組織状態の健康を増進し、口腔・腸内細菌叢の健全化に寄与する可能性があることがわかった。

2) 口腔・腸内細菌叢解析の結果

メタゲノム解析の結果、ベ-スライン時のIBD寛解期患者の口腔内には、う蝕原性細菌や歯周病原性細菌を含め250から500種類の細菌を確認した(図1)。現時点で、expanded Human Oral Microbial Database(eHOMD)に口腔内細菌(Human Oral Microbial Taxa)として記録されていない細菌(Pasteurellales目のsp.)は全ての口腔内サンプルと3割程度の糞便サンプルから検出した。また、糞便サンプルには、Streptococcus属を中心とする通性嫌気性細菌の数種類(*Streptococcus sinensis*, *Streptococcus mutans*など)が存在した。一方、メタゲノム解析でも定量PCR検査でも嫌気性菌である歯周病原性細菌(*P. gingivalis*)は糞便サンプルに見られなかった(図2)。試験

終了後は、口腔内サンプルおよび糞便サンプルに病原菌の減少するケースが見られた。

以上の結果から、IBD 患者の糞便サンプル中に口腔細菌が存在することがわかった。これらの得られた知見が、多様な腸内細菌叢に影響を及ぼす因子の探索と IBD の病態の解明につながることを期待する。

図 1

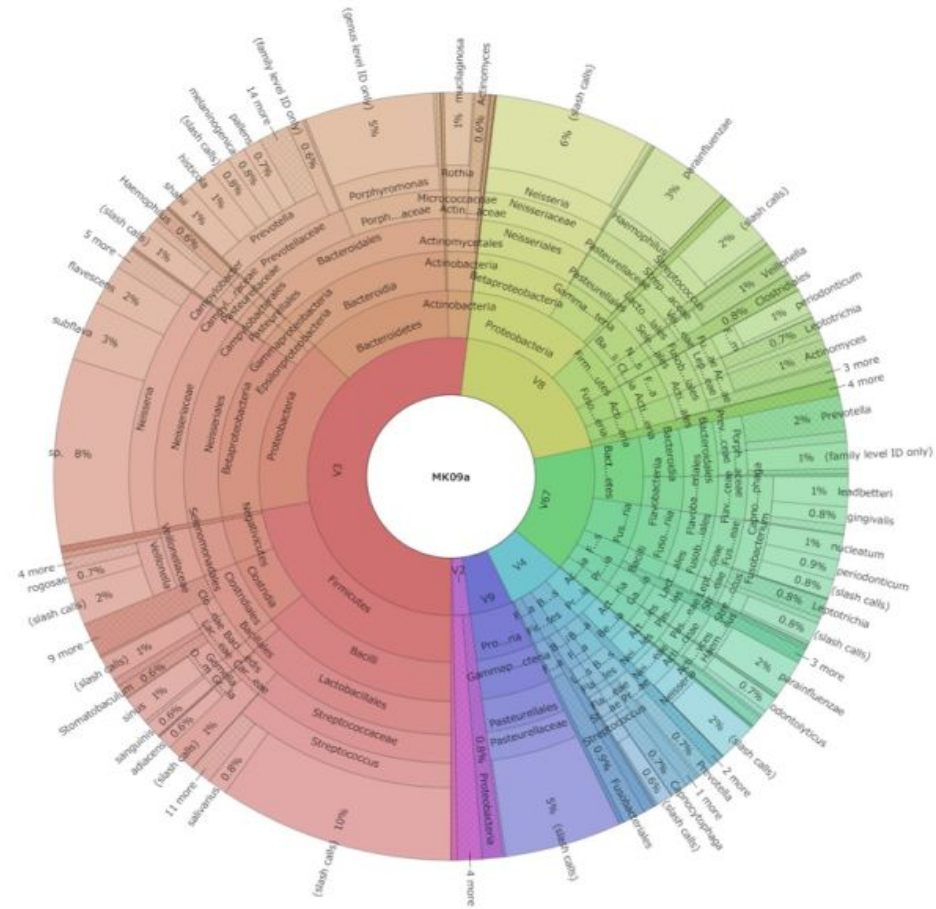
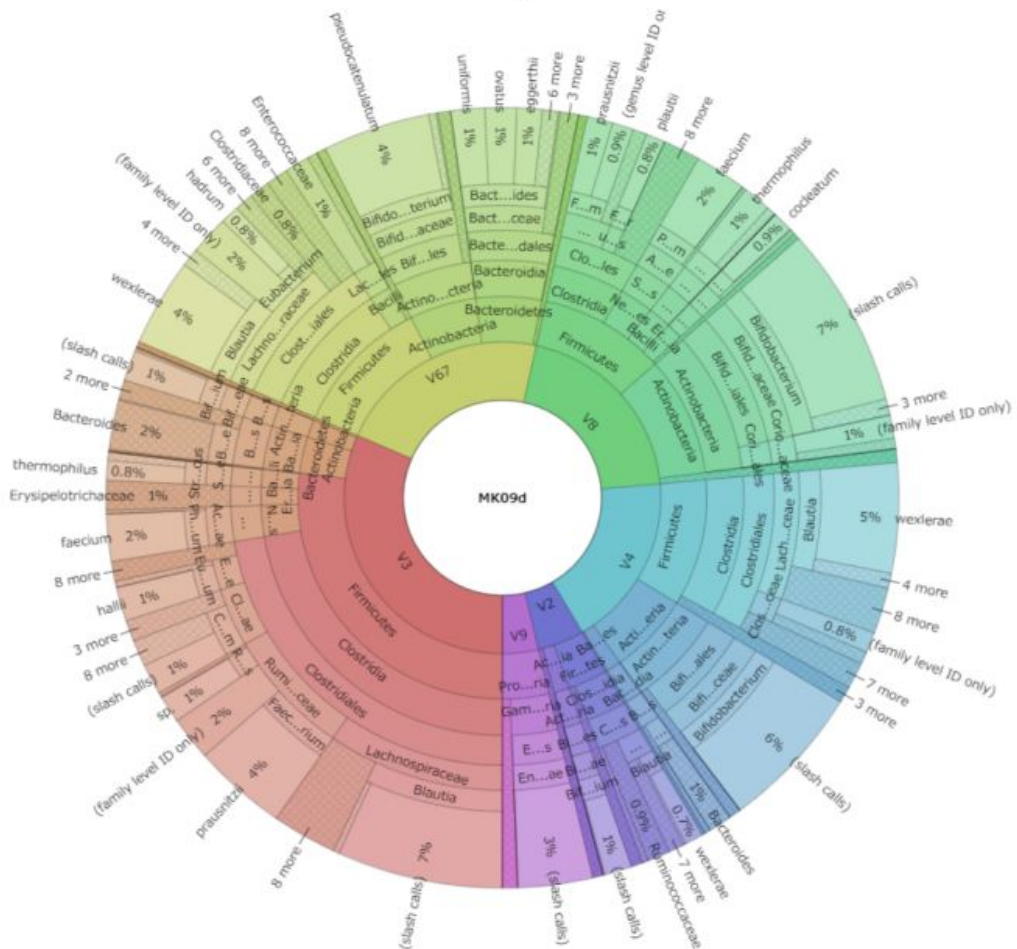


図 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 15件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Okada Ayako, Imai Susumu, Kikuchi Tomohiro, Matin Khairul, Otsuka Ryoko, Terai Tomohiko, Okumura Takekazu, Yamamoto Takatsugu, Hanada Nobuhiro	4. 巻 136
2. 論文標題 Evaluation of the cariogenic potential of a probiotic candidate strain Lactobacillus gasseri YIT 12321	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 105364 ~ 105364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2022.105364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Okada Ayako, Murata Takatoshi, Matin Khairul, Ariyoshi Meu, Otsuka Ryoko, Yamashita Mamiko, Suzuki Masayuki, Wakiyama Rumi, Tateno Ken, Suzuki Megumi, Aoyagi Hitomi, Uematsu Hiromi, Imamura Akiko, Kosaka Miki, Mizukaki Tomoko, Sato Tsutomu, Kawahara Hiroshi, Hanada Nobuhiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Effect of advanced periodontal self-care in patients with early-stage periodontal diseases on endothelial function: An open-label, randomized controlled trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0257247 ~ 0257247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0257247	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Lai Yu-Jung, Takahashi Rena, Lin Po-Yen, Kuo Ling, Zhou Yuan, Matin Khairul, Chiang Yu-Chih, Shimada Yasushi, Tagami Junji	4. 巻 13
2. 論文標題 Anti-Demineralization Effects of Dental Adhesive-Composites on Enamel/Root Dentin Junction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 3327 ~ 3327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/polym13193327	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 TAKAHASHI Motoi, MATIN Khairul, MATSUI Naoko, SHIMIZU Miyuki, TSUDA Yuka, UCHINUMA Shigeki, HIRAIISHI Noriko, NIKAIIDO Toru, TAGAMI Junji	4. 巻 40
2. 論文標題 Effects of silver diamine fluoride preparations on biofilm formation of Streptococcus mutans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 911 ~ 917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2020-341	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhou Yuan, Matin Khairul, Shimada Yasushi, Wang Guoqing, Sadr Alireza, Tagami Junji	4. 巻 106
2. 論文標題 Detection and analysis of early degradation at resin-dentin interface by optical coherence tomography (OCT) and confocal laser scanning microscope (CLSM)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Dentistry	6. 最初と最後の頁 103583 ~ 103583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdent.2021.103583	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto Shiori, Sayed Mahmoud, Takahashi Motoi, Matin Khairul, Hiraishi Noriko, Nikaido Toru, Burrow Michael F., Tagami Junji	4. 巻 25
2. 論文標題 Effects of a surface prereacted glass?ionomer filler coating material on biofilm formation and inhibition of dentin demineralization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 683 ~ 690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-020-03577-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sayed Mahmoud, Tsuda Yuka, Matin Khairul, Abdou Ahmed, Martin Kim, Burrow Michael F., Tagami Junji	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of mechanical abrasion challenge on sound and demineralized dentin surfaces treated with SDF	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77035-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 TAKAHASHI Motoi, MATIN Khairul, MATSUI Naoko, SHIMIZU Miyuki, TSUDA Yuka, UCHINUMA Shigeki, HIRAISHI Noriko, NIKAIIDO Toru, TAGAMI Junji	4. 巻 341
2. 論文標題 Effects of silver diamine fluoride preparations on biofilm formation of Streptococcus mutans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2020-341	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sayed Mahmoud, Hiraishi Noriko, Matin Khairul, Abdou Ahmed, Burrow Michael F., Tagami Junji	4. 巻 36
2. 論文標題 Effect of silver-containing agents on the ultra-structural morphology of dentinal collagen	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dental Materials	6. 最初と最後の頁 936 ~ 944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dental.2020.04.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 SAAD Amr, NIKAIIDO Toru, ABDU Ahmed, MATIN Khairul, BURROW Michael F., TAGAMI Junji	4. 巻 38
2. 論文標題 Inhibitory effect of zinc-containing desensitizer on bacterial biofilm formation and root dentin demineralization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 940 ~ 946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2018-352	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Khairul Matin, Thwe Zin Ei, Ryoko Otsuka, Ayako Okada, Kenichi Nebuka, Nobuhiro Hanada, Junji Tagami	4. 巻 1
2. 論文標題 Confocal Laser Microscopic Images of In Vitro Cariogenic Biofilm and Resulted Demineralized Dentin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Oral Health & Dentistry	6. 最初と最後の頁 39-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Uchinuma Shigeki, Shimada Yasushi, Matin Khairul, Hosaka Keiichi, Yoshiyama Masahiro, Sumi Yasunori, Tagami Junji	4. 巻
2. 論文標題 Effects of UVB and UVC irradiation on cariogenic bacteria in vitro	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lasers in Medical Science	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10103-018-2685-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhou Yuan, Shimada Yasushi, Matin Khairul, Sadr Alireza, Yoshiyama Masahiro, Sumi Yasunori, Tagami Junji	4. 巻 37
2. 論文標題 Assessment of root caries under wet and dry conditions using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 880-888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2017-273	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhou Y, Matin K, Shimada Y, Sumi Y, Tagami J.	4. 巻 36
2. 論文標題 Evaluation of resin infiltration on demineralized root surface: An in vitro study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dent Mater J	6. 最初と最後の頁 195-204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2016-229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Murata T, Okada A, Matin K, Hanada N.	4. 巻 128
2. 論文標題 Generation of a Gene-disrupted Streptococcus mutans Strain Without Gene Cloning.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Vis Exp	6. 最初と最後の頁 e56319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/56319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Khairul Matin, Ryoko Otsuka, Ayako Okada, Takatoshi Murata, Meu Ariyoishi, Toshimitsu Fujii, Kenichi Nebuka, Masayuki Otsuki, Junji Tagami, Mamoru Watanabe, Nobuhiro Hanada
2. 発表標題 Metagenomics of the Oral and Intestinal Microbiome from Volunteers having IBD using an NGS System
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田彩子, 村田貴俊, 有吉芽生, 大塚良子, 山下万美子, 鈴木恵, 青柳ひとみ, 植松裕美, 今村安芸子, 佐藤勉, マティン カイルール, 花田信弘.
2. 発表標題 血管内皮機能に対する歯周組織健康状態改善の有効性評価: ランダム化並行群間比較試験.
3. 学会等名 第68回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大塚良子, 今井奨, 岡田彩子, 有吉芽生, 菊地朋宏, 宮之原真由, 曾我部薫, 村田貴俊, マティンカイルール, 野村義明, 花田信弘, 桃井保子, 熊谷崇
2. 発表標題 がん治療周術期における口腔内環境の変化 1症例報告 第2報
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有吉芽生, 村田貴俊, 岡田彩子, 大塚良子, 山下万美子, 鈴木恵, 青柳ひとみ, 植松裕美, 今村安芸子, 佐藤勉, マティンカイルール, 花田信弘
2. 発表標題 血管内皮機能に対する歯周組織健康状態改善の有効性評価: ランダム化並行群間比較試験(第一報)
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田彩子, 村田貴俊, 有吉芽生, 大塚良子, 山下万美子, 鈴木恵, 青柳ひとみ, 植松裕美, 今村安芸子, 佐藤勉, マティンカイルール, 花田信弘
2. 発表標題 喫煙者の口腔ケアと歯周組織の健康状態との関連性について
3. 学会等名 第67回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋基, 松井七生子, マティンカイルール, 清水美透, 平石典子, 二階堂徹, 田上順次
2. 発表標題 フッ化ジアンミン銀系材料塗布後の歯根面におけるバイオフィルム形成の評価
3. 学会等名 特定非営利活動法人日本歯科保存学会 2018年度秋季学術大会 (第149回)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryoko Otsuka, Khairul Matin, Ayako Okada, Meu Ariyoshi, Kosuke Tanimoto, Junji Tagami, Nobuhiro Hanada
2. 発表標題 Metagenomics of Oral and Intestinal Bacteria using a Next Generation Sequencing System; Preliminary Report
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayako Okada, Takatoshi Murata, Meu Ariyoshi, Ryoko Otsuka, Mamiko Yamashita, Miki Kosaka, Masayuki Suzuki, Ken Tateno, Rumi Wakiyama, Megumi Suzuki, Hitomi Aoyagi, Hiromi Uematsu, Akiko Imamura, Tsutomu Sato, Hiroshi Kawahara, Khairul Matin, Nobuhiro Hanada
2. 発表標題 Transparency in Random Allocation in a Randomized Clinical Trial; Effectiveness of Periodontal Health Improvement on Vascular Endothelial Function
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚良子, 今井奨, 阿部繭, 岡田彩子, 有吉芽生, 菊地朋宏, 村田貴俊, マティン カイルール, 野村義明, 花田信弘, 桃井保子, 熊谷 崇.
2. 発表標題 がん治療周術期における口腔内環境の変化1症例報告
3. 学会等名 第66回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田彩子, 有吉芽生, 曾我部薫, 大塚良子, 宮之原真由, 村田貴俊, マティン カイルール, 花田信弘.
2. 発表標題 Liquid Carrier Type 3DSトレ－を用いた殺菌洗口液の細菌学的・臨床的效果
3. 学会等名 第66回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村田貴俊, 岡田彩子, 有吉芽生, 大塚良子, 山下万美子, 鈴木恵, 青柳ひとみ, 植松裕美, 今村安芸子, 佐藤勉, マティン カイルール, 花田信弘.
2. 発表標題 血管内皮機能に対する歯周組織健康状態改善の有効性評価：ランダム化並行群間比較試験（ベースライン分析）
3. 学会等名 第19回日本口腔機能水学会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 マティン カイルール, 根深研一.
2. 発表標題 次亜塩素酸電解水のさらなる活用と普及
3. 学会等名 第19回日本口腔機能水学会・学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	松岡 克善 (Matsuoka Katsuyoshi) (40307393)	東京医科歯科大学・医学部・消化器内科講師 (12602)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤井 俊光 (Fujii Toshimitsu) (30547451)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教 (12602)	
研究分担者	岡田 彩子 (Okada Ayako) (60515584)	鶴見大学・歯学部・助教 (32710)	
研究分担者	田上 順次 (Tagami Junji) (50171567)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	
研究分担者	花田 信弘 (Hanada Nobuhiro) (70180916)	鶴見大学・歯学部・教授 (32710)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関