

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K17285

研究課題名（和文）プロバイオティクス（L8020菌）を用いた障害者の歯周病発症リスクの軽減

研究課題名（英文）Reduction of the risk of periodontal disease in people with disabilities using probiotics (L8020)

研究代表者

尾田 友紀 (Oda, Yuki)

広島大学・病院（歯）・専門研究員

研究者番号：40641949

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、歯周病原因菌に対して抗菌効果があるLactobacillus rhamnosus K03株（以下L8020菌）を用いたプロバイオティクスを知的障害者に一定期間継続摂取させ、プラセボコントロールを用いた二重盲目試験を行い、臨床的效果を明らかにした。また、RT-PCR及びメタゲノム解析により口腔内フローラの変化を調べ臨床効果と比較した。これらの結果から、L8020菌の継続摂取により、歯周病原因菌のT. forsythiaの増殖が抑制されることを明らかにした。本研究成果は、学会発表ののち2本の英語論文にまとめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果より、L8020菌を用いたプロバイオティクスの90日間継続摂取により、障害者の歯周病の臨床指標であるPMAは有意に減少し、さらには代表的な歯周病原因菌のT. forsythiaの増殖が抑制されることが明らかになった。L8020菌を用いたプロバイオティクスの継続摂取により知的障害者の歯周病発症リスクが軽減される可能性が示唆された。L8020菌を用いた食品が、知的障害者の入所施設やグループホーム等で、継続的な広く摂取されるようになれば、知的障害者の歯周病の発症や進行に対し抑制効果が発揮され、QOLの向上に寄与することができる。

研究成果の概要（英文）：In this study, individuals with intellectual disabilities continuously took probiotics with Lactobacillus rhamnosus strain K03 (L8020) for a certain period. L8020 has an antibacterial effect against periodontal disease-causing bacteria. A double-blind placebo control clinical study was conducted to clarify the clinical efficacy. In addition, changes in oral flora were investigated using RT-PCR and metagenomic analysis and compared with clinical effects. These results revealed that continuous intake of L8020 bacteria suppressed the growth of T. forsythia which is the main pathogen of periodontal disease. The results of this research were presented at an academic conference and then summarized in two English papers.

研究分野：障害者歯科学

キーワード：プロバイオティクス 歯周病 L8020 ゲノム解析

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔に定着し口腔内フローラを形成する口腔内細菌の一部は、歯周病の原因菌として口腔の健康を脅かすだけでなく、全身に大きな影響をもたらすことが明らかとなってきた。歯周病の原因として、細菌因子・宿主因子・環境因子がある。細菌因子としては、口腔内歯垢、歯周ポケットや歯石内に存在する*P. gingivalis* (以下P.g.菌), *P. intermedia* (以下P.i.菌), *T. forsythia* (以下T.f.菌), *T. denticola* (以下T.d.菌), *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* (A.a.菌)などが知られている。それぞれの菌に特徴があり、全身疾患への関わり方も様々である。例えば、P.g.菌は動脈硬化との関連が報告されている(Khlgatian, 2002 Infect Immun.)。宿主因子としては、年齢・性別・全身疾患・遺伝因子・免疫応答・炎症反応などがあり、環境因子としては、喫煙・ストレス、食生活・薬物などがある。一方で、*Lactobacillus rhamnosus* KO3 株 (以下L8020 菌) は、齲蝕罹患歴のないヒト13名の唾液から分離された乳酸菌42菌株のなかから代表的齲蝕原因菌の *Streptococcus mutans* に対する高い抗菌性と抑制作用を示した菌株の内、もう一つの齲蝕原因菌である *S. sobirinus* に対する抗菌作用と歯周病菌 (P.g.菌) に対する抗菌作用の強い株を二川らがピックアップしたものである。L8020 菌を使用して作成した試作ヨーグルトにおいて、齲蝕原因菌 (*S. mutans* ingbritt 株と *S. sobirinus* B13株) に対する抗菌試験を行い、抗菌性があることを確認した。また、ヒト試験は、プラセボコントロールを用いた2重盲検のコホート研究で行い *Streptococcus mutans* 及び *S. sobirinus* に対する効果が確認された。また、歯周病関連細菌のうち、代表的な4菌種のP.g.菌、P.i.菌、T.f.菌、*Fusobacterium* 属(*Fuso*)に対する効果を確認した (Nikawa, 2011 J Investig Clin Dent)。また、L8020 菌の産生するバクテリオシンKog1 は3分以内で菌体を集積し、5分以内に菌を破壊をすることなどが明らかとなっている。さらにKog1 は、代表的な歯周病菌P.g.菌がもつLPS (リポ多糖) に結合し、不活性化することで歯肉細胞やマクロファージからの炎症性サイトカインの産生を抑制することが明らかとなっている。本研究において、被験者は50名の知的障害者とした。その背景として、知的障害者はその特性故に口腔清掃が不十分となることが多く歯周病の罹患率が高い (Loesche WL, 1982) こと、本邦において周産期医療の進歩や発達障害の認知などに伴い知的障害者が増加していること (平成27年内閣府障害者白書より) などがある。知的障害者においては、歯科治療の困難性として「患者が治療の必要性を理解できない場合、治療に必要な協力が得られない」、「言語によるコミュニケーションが確立しにくい」 (平成22年度社会保険指導者研修会資料「地域で診る障害者歯科」より) 等が挙げられ、このような特徴から治療に苦慮することも多く、また自ら痛みを訴えることができず病状が進行して発見されることも少なくないため、知的障害者においてL8020 菌の歯周病に対する臨床効果を明らかにすることができれば、知的障害者のみならずその家族や施設職員をはじめとする介護者に対し大きく貢献できる。さらには、本邦が抱える超高齢化社会における高齢認知症患者の口腔保健に対してもL8020 菌が貢献できると考える。

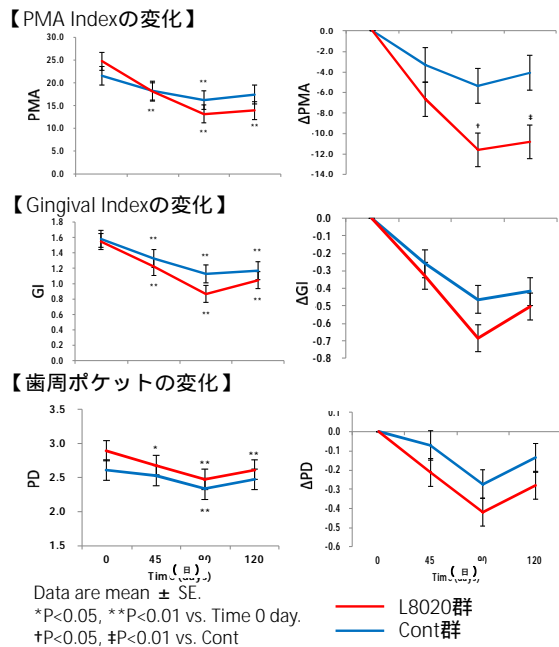
2. 研究の目的

本研究では、L8020 菌を用いたプロバイオティクスを知的障害者に毎日継続して12週間摂取させ、摂取前・摂取中 (2回) ・摂取後の計4回、歯周病検査と歯垢採取を行った。歯周病検査としては、4項目を行い、L8020 菌の臨床的効果を数値として明らかにすることを目的とした。採取した歯垢よりDNAを抽出した後、代表的な歯周病原菌4菌に対しRT-PCRを行い、さらにはHiSeq 次世代シーケンスを用いて口腔内フローラの変化を調べた。このことからL8020

菌がin vivo において歯周病原菌のみならず、他の口腔内病原菌に対しどのような影響を及ぼすか明らかにすることができると考えた。また、口腔内フローラの変化と歯周病の臨床症状の変化についても比較検討した。

3. 研究の方法

本学倫理規定に基づき同意を得た知的障害者 50 名を 2 つのグループに分け、一方のグループには L8020 菌を含むヨーグルトを、もう一方にはプラセボヨーグルトを 12 週間毎朝食後に摂取させた。摂取前・摂取中(6 週目と 12 週目)・摂取終了 1 ヶ月後の計 4 回、歯周病検査と歯垢採取を行い、L8020 菌が歯周病の臨床症状に抑制効果をもつのか検討した。また RT-PCR 法を用いて L8020 菌の継続摂取により生じる代表的歯周病原菌の菌比率の変化を調べ、さらには Hiseq 次世代シーケンスを用いて口腔内フローラの変化を調べることで、L8020 菌の継続摂取が in vivo において口腔内病原菌に対しどのような影響を及ぼすかを明らかにした。

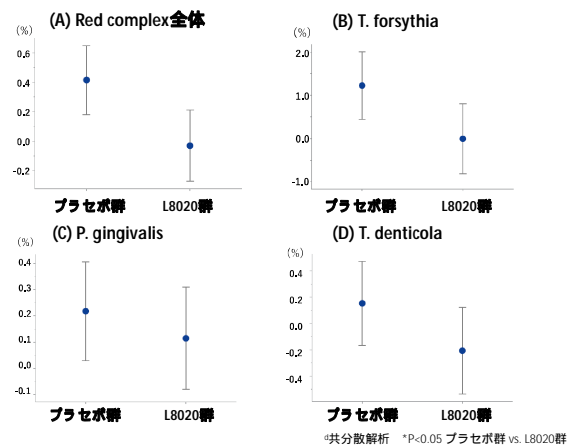


歯周病臨床指標に対する影響

4. 研究成果

1) 歯周病臨床指標に対する影響

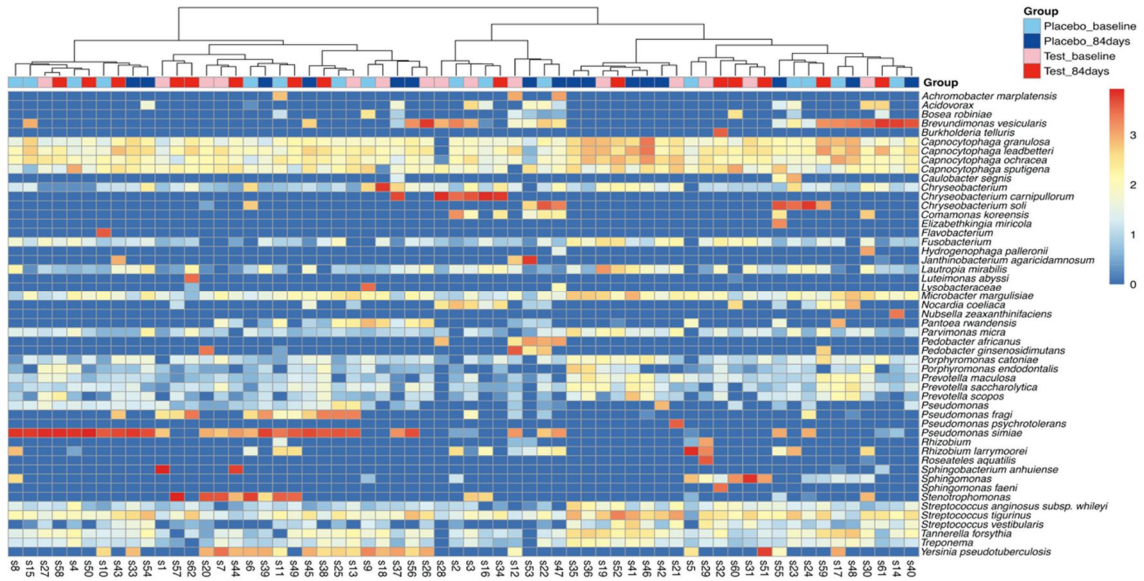
PMA Index (歯間乳頭, 辺縁歯肉, 付着歯肉の炎症)、Gingival Index (GI プローブ使用した歯肉の炎症の指標)、歯周ポケットのつの指標に対する影響を検討した。視診による PMA では、Cont と比較し L8020 では摂取開始 90 日後と摂取終了 30 日後に有意に減少した (各 $P=0.010$ 、 $P=0.006$)。また、GI と PD では、Cont と比較し L8020 では摂取開始 90 日後に有意差はないものより大きな減少がみられた (各 $P=0.050$ 、 $P=0.167$)。



2) 歯周病原菌 (red complex) に及ぼす影響

障害者において、プラセボ群と比較して、L8020 群の Red Complex 全体の菌比率は増加が抑制される傾向がみとめられ、T. forsythia 単独の菌比率は、増加が有意に抑制された (各 $P=0.0502$ 、 $*P=0.0305$)。

一方で、両群間での次世代シーケンサーを用いた解析の結果、90 日間の各ヨーグルト摂取により、細菌叢に有意な変化をみとめなかった。



ゲノム解析 Heat map

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yuki Oda, Reo Kawano, Jumpei Murakami, Isamu Kado, Yoshiyuki Okada, PhDa, Hiroki Nikawa, PhDe,*	4. 巻 372
2. 論文標題 Effect of Lactobacillus rhamnosus L8020 on the abundance of periodontal pathogens in individuals with intellectual disability: A randomized clinical trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Quintessence International	6. 最初と最後の頁 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3290/j.qi.b3773965	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yuki Oda, Chiaki Furutani, Yuika Mizota, Hiroki Nikawa	4. 巻 9
2. 論文標題 Role of Lactobacillus rhamnosus in Oral Health of Disabled Individuals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Oral Health Reports	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40496-022-00305-0	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 -
1. 著者名 Yuki Oda, Keita Yoshida, Chiaki Furutani, Atsuko Wakita, Yoko Hama, Miwa Miyauchi, Yoshiyuki Okada	4. 巻 5
2. 論文標題 Treatment of dental caries in a patient with Joubert syndrome without the use of sedatives: A case study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Special Care in Dentistry	6. 最初と最後の頁 411-416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/scd.12572.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yuki Oda, Chiaki Furutani, Yuika Mizota, Atsuko Wakita, Sumiyo Mimura, Takuya Kihara, Masaru Ohara, Yoshiyuki Okada, Mitsugi Okada, Hiroki Nikawa	4. 巻 27
2. 論文標題 Effect of bovine milk fermented with Lactobacillus rhamnosus L8020 on periodontal disease in individuals with intellectual disability: a randomized clinical trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Applied Oral Science	6. 最初と最後の頁 e20180564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1590/1678-7757-2018-0564	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 -

1. 著者名 Yuki Oda, Chiaki Furutani, Reo Kawano, Jumpei Murakami, Yuika Mizota, Yoshiyuki Okada, Hiroki Nikawa	4. 巻 112(2)
2. 論文標題 Comparison of dental plaque flora between intellectually disabled patients and healthy individuals: a cross-sectional study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 588-600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-023-00837-6	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 -

[学会発表] 計14件(うち招待講演 1件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Yuki ODA, Chiaki FURUTANI, Yuika MIZOTA, Hironori MIYAZAKI, Masako MORIMOTO, Yoshifumi NISHIO, Hisaho YAMAGUCHI, Yuriko YOSHIDA, Yoshiyuki OKADA, Hiroki NIKAWA
2. 発表標題 Comparison of Dental Plaque Flora in Intellectually Disabled Patients and Healthy Individuals; A cross-sectional study
3. 学会等名 第26回 iADH国際障害者歯科学会(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾田友紀, 古谷千昌, 溝田結日, 宮原康太, 宮崎裕則, 高島慎輔, 和木田敦子, 田地 豪, 岡田芳幸, 二川浩樹
2. 発表標題 プロバイオティクスの継続摂取により、有用菌は知的能力障害者の口腔内で増加するのか
3. 学会等名 第37回日本障害者歯科学会総会および学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾田友紀
2. 発表標題 障害者歯科分野におけるプロバイオティクスの可能性
3. 学会等名 第37回日本障害者歯科学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若林侑加, 尾田友紀, 安田陽香, 古谷千昌, 宮原康太, 宮崎裕則, 高島慎輔, 中岡美由紀, 岡田芳幸
2. 発表標題 障害者における補綴物装着率の加齢変化に対する検討 平成28年全国歯科疾患実態調査との比較
3. 学会等名 第37回日本障害者歯科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大植香菜, 尾田友紀, 古谷千昌, 岡田芳幸, 入船正浩
2. 発表標題 脳性麻痺患者に対し側頭筋筋活動測定装置 (GraindCare) を用いた睡眠時ブラキシズムの定量解析を行った1例
3. 学会等名 第37回日本障害者歯科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾田友紀, 古谷千昌, 宮原康太, 宮崎裕則, 高島慎輔, 和木田敦子, 若林侑佳, 須田修二, 神田拓, 向井友宏, 小田綾, 吉田啓太, 林文子, 入船正浩, 岡田芳幸
2. 発表標題 脳性麻痺患者に磁性アタッチメントを利用した オーバーデンチャーを応用した1例 (比較)
3. 学会等名 第37回日本障害者歯科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安田陽香, 尾田友紀, 若林侑加, 古谷千昌, 宮原康太, 宮崎裕則, 高島慎輔, 中岡美由紀, 岡田芳幸
2. 発表標題 障害者における義歯の使用可否に影響を及ぼす因子の検討
3. 学会等名 第37回日本障害者歯科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾田友紀、清水千昌、田地豪、宮原康太、岡田芳幸、二川浩樹、
2. 発表標題 プロバイオティクス（L8020菌）が口腔ケア自立困難者の歯周病原菌と口腔内細菌叢に及ぼす影響、
3. 学会等名 第30回日本老年歯科学会総会および学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾田友紀、清水千昌、宮原康太、宮崎裕則、渡真由子、時数智子、田地 豪、岡田芳幸、二川浩樹
2. 発表標題 口腔内細菌叢における歯周病原菌の相対的菌比率は、知的能力障害者と健常者で違いがあるのか
3. 学会等名 第36回日本障害者歯科学会、
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾田友紀、古谷千昌、宮原康太、宮崎裕則、渡真由子、時数智子、田地豪、岡田芳幸、二川浩樹
2. 発表標題 プロバイオティクス（L8020菌）が知的能力障害者の 歯周病原細菌と口腔内細菌叢に及ぼす影響、
3. 学会等名 第36回日本障害者歯科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾田友紀、清水千昌、溝田結日、小田綾、吉田啓太
2. 発表標題 Research on the effect of bovine milk fermented with Lactobacillus rhamnosus L8020 on periodontal disease in individuals with an intellectual disability,
3. 学会等名 第24回国際障害者歯科学会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾田友紀, 清水千昌, 溝田結日, 森本千智, 和木田敦子, 渡真由子, 中岡美由紀, 時数智子, 林内優樹, 神田 拓, 林 文子, 海原康孝, 岡田芳幸
2. 発表標題 プロバイオティクス (L8020菌) を用いた知的障害者の歯周病発症リスクの軽減に関する研究
3. 学会等名 第35回日本障害者歯科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾田友紀, 田地豪, 二川浩樹
2. 発表標題 プロバイオティクス (L8020菌) を用いた知的能力障害者の歯周病発症リスクの軽減に関する研究
3. 学会等名 第8回補綴若手研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾田友紀, 古谷千昌, 田地豪, 溝田結日, 渡真由子, 時数智子, 小田綾, 向井友宏, 吉田啓太, 岡田芳幸, 二川浩樹
2. 発表標題 The effect of bovine milk fermented with Lactobacillus rhamnosus L8020 on periodontal burdens in individuals with intellectual disability
3. 学会等名 第一回アジア障害者歯科学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>広島大学病院 障害者歯科 尾田友紀 http://seeds.office.hiroshima-u.ac.jp/profile/ja.568b6c7b400add62520e17560c007669.html 広島大学 研究者総覧 尾田友紀 http://seeds.office.hiroshima-u.ac.jp/profile/ja.568b6c7b400add62520e17560c007669.html</p>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------