

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08759

研究課題名(和文) 掌蹠膿疱症患者の口腔マイクロバイーム解析研究

研究課題名(英文) Analysis of oral microbiome in palmoplantar pustulosis patients

研究代表者

河野 通良 (Kouno, Michiyoshi)

東京歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：30403182

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：これまで、掌蹠膿疱症(PPP)の皮膚症状は歯科治療により改善することが知られていることから、歯科治療により皮膚症状が改善した群7名と改善しない群6名の口腔細菌叢を比較した結果、歯科治療後に皮膚症状が改善した群は口腔細菌叢の多様性が高く、菌種組成が異なることを見いだした。さらに、歯科治療前後の細菌叢の変化を比較したところ、PCoAで改善群の細菌叢は非改善群と比較して治療後に大きく変化しており、改善群の細菌叢では非改善群より多くの菌種が消失していた。このことから、改善群では歯科治療後にマイクロバイームがより大きく変化している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2022年に日本皮膚科学会より上梓された「掌蹠膿疱症診療の手引き」では歯性病巣感染治療の重要性が示されており、PPPと歯性病巣感染の関連性を示すエビデンスとなりうる本研究成果の学術的意義は高い。また、現在PPPの治療薬として承認された抗IL-23抗体に加え、複数のバイオ製剤の開発が進められているが、歯科治療により改善する症例や、関節症状のない症例では導入する意義は低い。真に必要な症例に対するバイオ製剤導入のエビデンスを提供し得る予後予測因子の同定は、独創的かつ患者本位の診療、我が国の医療経済に資するものであり社会的意義を持つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：More than half of palmoplantar pustulosis (PPP) patients improved after dental treatment, while the rest did not. Thus, we here investigated the microbial factors affecting the clinical course of PPP after dental treatment. The differences of oral microbiota among healthy controls (HC; n=10), improved (Group I; n=7) and not-improved (Group N; n=6) patients were analyzed. When the alpha microbial diversity was assessed by Shannon index, Pielou's index and the average operational taxonomic units (OTUs), not-improved patients had a lower-diversity microbiota compared to improved patients. The degree of changes of oral microbiota after dental focal infection treatment was higher in improved patients than in not-improved patients. Our findings suggested that oral microbial compositions and diversity could account for the distinct clinical course of PPP patients after dental infection control.

研究分野：皮膚科学

キーワード：掌蹠膿疱症 歯性病巣感染 マイクロバイーム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

掌蹠膿疱症(Palmoplantar Pustulosis: PPP)は手掌、足底に無菌性膿疱を生じる炎症性皮膚疾患であり、扁桃腺炎、歯性病巣などの口腔内病巣感染が増悪因子とされている。我々が行った過去の後ろ向き研究の結果、歯性病巣感染の治療により63% (44/70名)の症例で症状改善が認められ(Kouno M *et al*, *J. Dermatol*, 2017)、12名のPPP患者(PPP)と10名の健常コントロール(HC)の唾液の細菌叢を解析した結果、PCoA解析ではPPPとHCの分布が明らかに異なり、UniFrac distance解析ではPPP同士間、HC同士間の距離と比較してPPP-HC間の距離が有意に遠く、PPP患者の口腔内ディスバイオーシスが示された(Kouno M *et al*, *J. Dermatol. Sci*, 2019)。

2. 研究の目的

過去の複数の後ろ向き研究においてもPPPに対する歯性病巣治療の有効性は示されているが、一方で歯科治療後に症状改善が見られない症例も半数近く認められている。PPP患者の口腔内においてディスバイオーシスが認められた研究成果から、歯科治療後の予後予測のためのバイオマーカーの同定を目指して、歯科治療後に症状が改善する群と改善しない群の口腔内マイクロバイオームの比較解析を行った。

3. 研究の方法

PPP患者で歯科治療を行った患者13名と健常者10名を対象とした。歯科治療開始前に安静時唾液を採取し、細菌16SrRNA遺伝子解析を行った。PPPの皮膚症状はpalmoplantar pustulosis area and severity index(PPPASI)により評価し、治療前と比較してPPPASIが50%以上減少した群を改善群(7名)、50%未満を非改善群(6名)とした。改善群のうち6名、非改善群のうち4名の唾液検体を歯科治療後にも採取し、治療前後の口腔内細菌叢の比較を行った。

4. 研究成果

(1) 患者背景

患者背景	改善群 Group I (n=7)	非改善群 Group N (n=6)	コントロール HCs (n=10)
性別 n (%)			
女	6 (86%)	6 (100%)	3 (30%)
男	1 (14%)	0 (0%)	7 (70%)
年齢 mean ± S.D.	59 ± 11.8	59.5 ± 6.1	29.5 ± 2.87
喫煙, n (%)	4 (57%)	2 (33%)	3 (30%)
扁桃炎, n (%)	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
関節症状, n (%)	3 (43%)	2 (33%)	NA [†]
歯性病巣, n (%)	7 (100%)	6 (100%)	NA [†]
歯周炎 [†] , n (%)	6 (86%)	6 (100%)	0 (0%)
根尖病巣, n (%)	4 (57%)	4 (67%)	NA [†]
う蝕	3 (43%)	3 (50%)	0 (0%)

改善群(7名)、非改善群(6名)の詳細は表に示す通りである。女性の比率は非改善群の方が高いが、そのほかの因子に大きな違いはなかった。歯科治療前のPPPASIは改善群で10.1 ± 5.4、非改善群で3.3 ± 1.2、治療後はそれぞれ1.9 ± 2.6、5.0 ± 3.2であった。

(2) 各群の口腔内マイクロバイオーームと菌種組成の比較

歯科治療前の唾液マイクロバイオーームの UniFrac 解析では、改善群・非改善群・健常者群の比較において、3群が有意に異なる分布を示していた (PERMANOVA: $p=0.002$)。LEfSe 解析による菌種組成の比較では、門レベルにおいて *Proteobacteria* 門の比率が改善群で低下していた。属レベルでの菌種組成の比較では、健常者群と改善群では特異的な分布を示す菌種が抽出されたが、非改善群では検出されなかった。以上の結果から、歯科治療後の皮膚症状改善群と非改善群では口腔マイクロバイオーームが異なることが示唆された。

(3) 各群の口腔内マイクロバイオーームにおける 多様性の比較

次に改善群・非改善群・健常者群のマイクロバイオーームの 多様性について、Shannon index、Pielou ' s index、average OTUs の解析を行い比較した。Shannon index は非改善群 (5.07) で改善群 (5.50) と比較し有意に低下しており、同様に OTU 数でも非改善群 (160.8) では改善群 (184.6) と比較して有意に低い傾向であった。さらに、average OTUs については非改善群 (160.8) で改善群 (184.6) 健常者群 (211.3) のいずれと比較しても有意に低下していた。以上の結果から、歯科治療後の皮膚症状非改善群では、改善群とは口腔マイクロバイオーームの多様性異なることが示された。

(4) 改善群と非改善群の歯科治療前後の口腔マイクロバイオーームの変化の比較

改善群のうち6名、非改善群のうち4名の唾液検体を歯科治療後にも採取し、歯科治療前後の口腔内細菌叢の比較を行った。治療前後のマイクロバイオーームの変化を Bray-Cuirts 距離で観察すると、改善群のうち6名中4名で、改善群のうち4名中2名で治療後の移動が見られた。また、歯科治療後に半数以上の症例で OUT が消失した菌種をカウントすると、改善群では8種類、非改善群では4種類の菌種消失が認められた。以上の結果から、歯科治療後の口腔マイクロバイオーームは改善群の方がより大きく変化する傾向であることが推察された。

(5) PPP 患者の血中炎症性マーカーと相関する口腔内細菌の同定

PPP 患者 13 名の口腔内細菌の菌種組成と血中炎症性マーカーとの相関関係を調べたところ、*Solobacterium* と *Oribacterium* が白血球数と、*Ruminococcaceae_G_2*、*Saccharibacteria_TM7_G.1* が好中球 (%) と正の相関を示し、*Tannerella* と *Mogbacterium* が CRP と負の相関を示すことがわかった。

< 引用文献 >

1. Kouno M, Nishiyama A, Minabe M, Iguchi N, Ukichi K, Nomura T, Katakura A, Takahashi S. Retrospective Analysis of The Clinical Response of Palmoplantar Pustulosis After Dental Infection and Dental Metal Removal. *Journal of Dermatology*. 44(6):695-698, 2017
2. Kouno M, Akiyama Y, Minabe M, Iguchi N, Nomura T, Ishihara K, Takahashi S. Dysbiosis of oral microbiota in palmoplantar pustulosis patients. *Journal of Dermatological Science*. 93(1):67-69.2019.
3. Akiyama Y, Minabe M, Inada J, Nomura T, Takahashi S, Ishihara K, Kouno M. The oral microbial composition and diversity affect the clinical course of palmoplantar pustulosis patients after dental focal infection treatment. *Journal of Dermatological Science*. 104(3):193-200. 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Akiyama Yurie, Minabe Masaki, Inada Junichiro, Nomura Takeshi, Takahashi Shinichi, Ishihara Kazuyuki, Kouno Michiyoshi	4. 巻 104
2. 論文標題 The oral microbial composition and diversity affect the clinical course of palmoplantar pustulosis patients after dental focal infection treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 193 ~ 200
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdermsci.2021.11.001	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kouno M, Akiyama Y, Minabe M, Inada J, Nomura T, Ishihara K, Takahashi S
2. 発表標題 The oral microbial composition and diversity affected the clinical course of palmoplantar pustulosis patients after dental infection control
3. 学会等名 45th Annua Meeting of Japanese Society for Investigative Dermatology（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河野通良, 秋山友里恵, 鎌田亜紀, 関口文世, 細川僚子, 瀬田範行, 野村武史, 石原和幸, 高橋慎一
2. 発表標題 掌蹠膿疱症性骨関節炎患者と関節リウマチ患者の口腔マイクロバイーム解析
3. 学会等名 第72回日本皮膚科学会西部支部学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山本俊幸	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 448
3. 書名 乾癬・掌蹠膿疱症 病態の理解と治療最前線	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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