

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10164

研究課題名（和文）インプラント周囲炎の細菌学的診断方法と治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a bacteriological diagnostic method and treatment for peri-implantitis

研究代表者

小柳 達郎（Tatsuro, Koyanagi）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・非常勤講師

研究者番号：70632173

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、インプラント周囲炎治療の細菌叢と治療効果の相関を調べることで新規細菌学的診断方法の確立を目指した。そして治療介入により細菌種組成が健康な状態に近づくことを確認した。特に歯周病関連細菌Porphyromonas属が減少し、Streptococcus属が増加する傾向が明らかとなった。このPorphyromonas/Streptococcus比は治療効果や予後を予測する新指標となり得る。本研究は新たな診断・治療プロトコルの開発へと繋がる重要な成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、インプラント周囲炎治療の細菌叢変化と治療効果の間の関連性を明らかにした。特に、PorphyromonasとStreptococcusの比率が重要な指標であることを確認し、これはインプラント周囲炎の新たな診断方法となり得ると考えている。この研究結果は、細菌学的な手法を用いて診断をや治療効果を判断し、適切な介入を効果的に行うことを可能にすることで、患者の生活の質の向上に寄与することができる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to establish a novel bacteriological diagnostic method by examining the correlation between the bacterial flora of peri-implantitis treatment and treatment efficacy. We confirmed that the bacterial species composition approached a healthy state after treatment intervention. In particular, the periodontal disease-associated bacteria Porphyromonas spp. decreased and Streptococcus spp. increased. The Porphyromonas/Streptococcus ratio may be a new indicator for predicting treatment efficacy and prognosis. This study is an important achievement that will lead to the development of new diagnostic and therapeutic protocols.

研究分野：インプラント周囲炎

キーワード：インプラント周囲炎 歯周炎 細菌叢解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、歯科インプラント治療は欠損歯の補綴に重要な役割を果たすようになり、その成果を享受する人々が増えている。しかし、その一方で、治療後のトラブルも増加傾向にある。特にインプラント周囲炎は頻繁に発生し、これは歯周炎と同様に複数の細菌が関与する複合感染症であることが知られている。しかし、歯周炎と比較してこれまでに確立された治療法が存在しないことや、その病態進行の速さは大きな臨床的問題であった。既存の研究では特定の細菌種・細菌群の関与が示されており、これらのさらなる理解は新たな診断・予防・治療法の確立に向けた鍵となると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、インプラント周囲炎治療における細菌のゲノム情報と臨床データを基に統合的な解析を行い、疾患原因の細菌叢パターンとその変化と治療効果との関連性を明らかにすることである。具体的には、病原細菌の生態と動態を臨床検体から調査される細菌叢解析によって、それがどのようにインプラント周囲炎の発症と進行に関与しているのかを明らかにする。そして、細菌学的な因子を解明し、これを基に新たな診断指針及び治療プロトコルの開発を目指す。

3. 研究の方法

本研究は、東京医科歯科大学の歯科研究倫理委員会の承認を得て行われた(承認番号 D2015-535)。被験者からは治療前後のインプラント周囲ポケットから歯肉縁下プラークを採取した。採取は最深部のポケットから滅菌ペーパーポイントを用いて 30 秒間静置することによって行われた。プラークからの細菌 DNA 抽出は、メーカーの指示に従いキット (Mora-extract AMR Inc., 東京, 日本) を使用して行った。16S rRNA 遺伝子ライブラリーは、Q5 Hot Start High-Fidelity DNA Polymerase (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA) と指定のプライマーを使用して、16S rRNA 遺伝子の V3-V4 領域を増幅することで構築された。ライブラリーは MiSeq プラットフォーム (Illumina, San Diego, CA, USA) を用いてシーケンスされた。取得されたシーケンスデータはクオリティチェックののち、各種解析によって細菌種組成を調べた。

4. 研究成果

a) 治療結果

治療開始 1 カ月後、インプラント周囲炎部位の Probing Depth は 3mm まで減少した。対象部位では Bleeding on probing は観察されなかった。これらの結果は 3 カ月間維持され、それ以降のフォローアップではプロフェッショナルな機械的クリーニングが定期的に行われた。5 年間のフォローアップの結果、インプラント周囲の健康が維持され、重篤な問題は発生しなかった。

b) 細菌組成の変化

治療前のプラークでは、Bacteroidetes が最も優位な割合を占めていた。これに対し、治療後のプラークでは、Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria が優位になった。この治療前後での細菌組成の変化は、特定の属の増減によるものであった。

c) 特定属の増減

治療介入により、Firmicutes 門の Streptococcus 属が顕著に増加した。また、Bacteroidetes 門の Porphyromonas 属の減少が特に顕著で、インプラント周囲部位では 20.9% から 0.236% に減少

した(図1,2)。

d) 長期的な臨床結果

治療開始から7年後の評価では、ポケット深さ(Probing Depth: PD)はインプラント周囲部位で4mmとなり、BOPは観察されなかった。さらに放射線写真で骨吸収の進行は観察されず、骨の状態は安定していた。

e) 考察と展望

本研究結果は、非外科的治療がインプラント周囲炎の長期的な管理に有効であることを示すとともに、治療により口腔内細菌叢の変化が生じることを明らかにした。また、特定の細菌群の増減が疾患の進行や治療応答に關与する可能性を示唆しており、特に、PorphyromonasとStreptococcusの比率が重要な指標であることを確認した。これはインプラント周囲炎の新規早期診断法の改善に寄与する可能性がある。

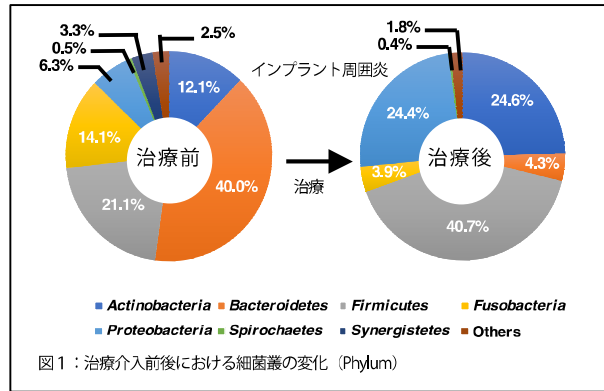


図1: 治療介入前後における細菌叢の変化 (Phylum)

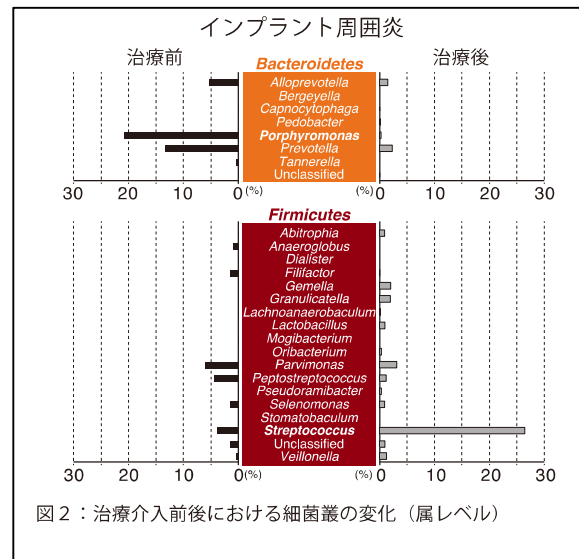


図2: 治療介入前後における細菌叢の変化 (属レベル)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shiba Takahiko, Watanabe Takayasu, Komatsu Keiji, Koyanagi Tatsuro, Nemoto Takashi, Ohsugi Yujin, Michi Yasuyuki, Katagiri Sayaka, Takeuchi Yasuo, Ishihara Kazuyuki, Iwata Takanori	4. 巻 9
2. 論文標題 Non-surgical treatment for periodontitis and peri-implantitis: longitudinal clinical and bacteriological findings?A case report with a 7-year follow-up evaluation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 SAGE Open Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/2050313X211029154	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 Nemoto Takashi, Shiba Takahiko, Komatsu Keiji, Watanabe Takayasu, Shimogishi Masahiro, Shibasaki Masaki, Koyanagi Tatsuro, Nagai Takahiko, Katagiri Sayaka, Takeuchi Yasuo, Iwata Takanori	4. 巻 6
2. 論文標題 Discrimination of Bacterial Community Structures among Healthy, Gingivitis, and Periodontitis Statuses through Integrated Metatranscriptomic and Network Analyses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 mSystems	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/mSystems.00886-21	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 Komatsu Keiji, Shiba Takahiko, Takeuchi Yasuo, Watanabe Takayasu, Koyanagi Tatsuro, Nemoto Takashi, Shimogishi Masahiro, Shibasaki Masaki, Katagiri Sayaka, Kasugai Shohei, Iwata Takanori	4. 巻 10
2. 論文標題 Discriminating Microbial Community Structure Between Peri-Implantitis and Periodontitis With Integrated Metagenomic, Metatranscriptomic, and Network Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 596490
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcimb.2020.596490	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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Komatsu Keiji, Takeuchi Yasuo, Shiba Takahiko, Watanabe Takayasu, Shimogishi Masahiro, Shibasaki Masaki, Nemoto Takashi, Koyanagi Tatsuro, Katagiri Sayaka, Iwata Takanori
2. 発表標題 Omics analysis defines differences in microbial community structure between peri-implantitis and periodontitis.
3. 学会等名 The 68th Annual Meeting of Japan Dental Research.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Komatsu Keiji、 Shiba Takahiko、 Watanabe Takayasu、 Nemoto Takashi、 Koyanagi Tatsuro、 Iwata Takanori.
2. 発表標題 Non-surgical treatment and microbiome of periodontitis and peri-implantitis: seven-year.
3. 学会等名 The 106th Annual Meeting of the American Academy of Periodontology in collaboration with the Japanese Society of Periodontology and Japanese Academy of Clinical Periodontology. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 駒津匡二、芝 多佳彦、渡辺孝康、小柳達郎、根本 昂、佐藤博紀、前川祥吾、片桐さやか、竹内康雄、岩田隆紀
2. 発表標題 網羅的な細菌叢解析による歯周炎とインプラント周囲炎の菌叢構造比較
3. 学会等名 第150回 日本歯科保存学会春季学術大会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 世話人:吉江弘正、二階堂雅彦、畑めぐみ 執筆:和泉雄一、駒津匡二、小柳達郎、竹内康雄、芝 多佳彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 インターアクション	5. 総ページ数 132
3. 書名 歯科医師・研究者チームによる歯周治療のコンセンサス 4 インプラント周囲疾患	

〔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	佐藤 博紀 (Sato Hiroki) (10804586)	東京医科歯科大学・歯学部・非常勤講師 (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	芝 多佳彦 (Takahiko Shiba) (90802306)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	

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