

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102
 研究種目：基盤研究(A) (一般)
 研究期間：2016～2020
 課題番号：16H02692
 研究課題名(和文) 宿主応答を累加した分子疫学的アプローチによる口腔マイクロバイオームの病原性解明

研究課題名(英文) Molecular epidemiology of virulence of microbiome considering host immune response

研究代表者
 山下 喜久 (Yamashita, Yoshihisa)
 九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号：20192403
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,400,000円

研究成果の概要(和文)： 健常者の唾液中の口腔細菌にIgAが結合する割合を調べたところ、85%程度の口腔細菌にIgAが結合していた。さらに、歯周病のない者と歯周病が進行した者のIgA付着状況にも有意な差はなかった。唾液中のIgA濃度と細菌量には正の相関が見られたが、細菌叢構成とはとくに関連性は認められなかった。先天性IgA欠損症の患者と健常者の唾液細菌叢構成を比較した結果、IgA欠損症患者ではIgA結合度が低い細菌種の割合が低く、IgA結合度が高い菌の割合が高かった。しかしながら、細菌構成種はIgA欠損症患者と健常者の間に大きな差がないことから、IgAは口腔細菌種を選別する上で決定的な要因ではないと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

宿主に共生するマイクロバイオーム(MB)は健康と密接に関係するため、口腔疾患を理解する上で常在細菌で構成される口腔MBの細菌種構成の総合的な理解が不可欠である。さらに、口腔MBは誤嚥性肺炎や周術期の健康管理など全身の健康に影響することから、口腔MBを構成する細菌種の制御機序の解明は今後の歯科医療に極めて重要である。

本研究では、口腔粘膜免疫機能として働く分泌型IgA(SIgA)が口腔MBの細菌種構成に与える影響を明らかにする。さらに、口腔MBの細菌種構成が口腔および全身の健康に及ぼす影響の解明を進めるとともに、SIgA機能の個体差を考慮した口腔MBと健康との関連性の解明を目指す。

研究成果の概要(英文)：When evaluating the ratio of IgA attached to salivary bacterial cells in the healthy subjects, IgA bounded to around 85% of oral bacteria. Furthermore, no significant difference was found in the IgA adhesion situation between periodontal healthy subjects and subjects with periodontal disease. Positive association was detected in IgA density with bacterial quantity in saliva, but was not with the bacterial composition.

Next we compared salivary bacterial composition between the patients with congenital IgA deficiency and healthy subjects. In patients with IgA deficiency, composition of bacteria cells adsorbed with less IgA was lower in subjects with lower concentration of salivary IgA, while that was higher in subjects with higher concentration of salivary IgA. However, there was no distinct difference in bacterial composition between the patients with IgA deficiency and healthy subjects suggesting that IgA might not be significant factor in selecting oral bacterial species.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：口腔マイクロバイオーム 粘膜免疫 ロングリードシーケンス 分泌型IgA IgA先天欠損症

1. 研究開始当初の背景

マイクロバイオーム (MB) 解析技術の急速な進歩によって、宿主に共生する MB の細菌種構成と健康との関連性についての研究は飛躍的に進展している。共生する MB を我々宿主の構成成分とするスーパーオーガニズム (超有機体) として健康を科学する概念も提唱され、多くの研究者や産業界がヒト MB 研究の動向に注目している。一方、歯科の2大疾患である齲蝕と歯周病についても、これまで特定の病原細菌だけに焦点を当てた研究が進められてきたが、MB の概念の導入とともに、その病因論探求の研究の方向性の流れも大きく変化している。

このように MB 解析技術が飛躍的に発展している今こそ、斬新な発想をもって口腔疾患の病因に口腔 MB 概念を取り入れ、加えて全身の健康との関連の解明に着手すべき時である。ところが、日本学術会議歯学委員会の報告「我が国における歯科医学の現状と国際比較 2013」(平成 25 年 9 月 2 日) では、世界的に急速に進行している「メタゲノム」解析の一環としての細菌叢解析が我が国の歯学領域で極端に劣っていると指摘されている。

研究代表者は、10 年以上前から本邦の口腔 MB 研究の遅れに危機感を感じ、口腔 MB 研究に取り組んできた。これまでに世界的な疫学コホート研究の場として知られている久山町の住民 (2300 名) を始め韓国チャンピオン地区住民 (500 名) や高齢者施設の入居者 (大牟田市、300 名: 阿蘇市、300 名: 福岡市、200 名) などを対象とした口腔 MB に関する分子疫学研究を進めており、唾液中の細菌種構成が歯周病感受性に関連すること、高齢者の舌苔の細菌種構成が肺炎や発熱に関連すること、経管栄養者の口腔 MB が破綻することなどを明らかにしている。

MB の細菌種構成には宿主の免疫応答が影響し、とくに腸内細菌においては腸管関連リンパ組織 (GALT) によって誘導される分泌型 IgA (SIgA) が病原細菌の排除と常在菌の定着促進という拮抗した機能を複雑に制御しているとの報告がある。口腔粘膜免疫でも GALT や鼻咽頭関連リンパ組織 (NALT) に連動する粘膜関連リンパ組織から SIgA が分泌され、口腔 MB の細菌種構成に影響すると考えられる。しかし、唾液に分泌される SIgA が口腔 MB の細菌種をどのように識別しているのか、また SIgA の菌種の識別には普遍性があるのか、あるいは菌種識別の普遍性よりも個体差の方がより大きいのかという点については不明である。

SIgA による菌種識別が腸内細菌の場合と同様に諸刃の剣として働いている可能性があるものの口腔と腸管では上皮構造やムチン層の有無などの違いがあり、SIgA が腸内細菌に及ぼす機能をそのまま口腔細菌に適用することはできない。また、抗原認識に関しても GALT や NALT とは別に、口腔粘膜免疫機構にはその特有の働き (舌下粘膜や唾液腺導管上皮からの抗原の通過と抗原提示細胞への受け渡しなど) があると考えられる。さらに、SIgA による口腔細菌種の識別に個体差があれば、その個体差は各個人の口腔免疫機能の状態を表していると考えられる。

本研究は、これらの背景を踏まえた分子疫学研究であり、口腔管理の充実を介して国民の健康維持向上を目指すこれからの歯科医療システムの構築に必須の EBM の確立を目指す。

2. 研究の目的

宿主に共生する MB が健康と密接に関係することが次々と解明されている。口腔疾患でも同様に、特定病原細菌を原因とする従来の感染症の概念が刷新され、常在細菌で構成される口腔 MB の細菌種構成に関する総合的な理解が不可欠となっている。さらに、口腔 MB は口腔疾患に留まらず、誤嚥性肺炎や周術期の健康管理など全身の健康にも大きく影響することから、口腔 MB を構成する細菌種の制御メカニズムを知ることは今後の歯科医療のあり方にパラダイムシフトを起こす可能性を秘めている。

本研究では、以下の2つの方針から SIgA が口腔 MB の細菌種構成に及ぼす影響の解明を試みる。その一つ【方針1】は一般健常者において口腔細菌種に対する SIgA の結合能が細菌種毎で果たして異なっているのか、また SIgA の結合が異なっている場合にはその差がその細菌の口腔内への定着に影響しているのかを検討することである。他の一つ【方針2】は、SIgA 分泌不全を認める原発性免疫不全症候群の患者の口腔 MB の細菌種構成を SIgA 分泌が正常な者と比較検討することで、SIgA が口腔 MB の形成に与える影響を明らかにすることである。これらの結果から SIgA 機能の個体差を宿主要因として考慮して、宿主の口腔粘膜免疫応答状態に応じた口腔 MB と健康との関連性の解明を目指す。

3. 研究の方法

【方針1】 健康な男女から唾液を採取し、唾液検体に含まれる口腔細菌を蛍光標識した抗 IgA 抗体によって標識し、セルソーターで IgA 結合細菌 (IgA+細菌) と IgA 非結合細菌 (IgA-細菌) に分離した。分離した細菌から DNA を抽出し、プライマー8F、同 338R を用いて 16S rRNA の V1-V2 領域の遺伝子を網羅的に増幅した。増幅断片の塩基配列を Ion PGM を用いて解読し、IgA+細菌と IgA-細菌を同定した。また、2012 年に実施した久山町の大規模疫学コホート調査の受診者の中から、歯周状態が良好な住民と歯周病の進行した住民を選出し、IgA の結合パターンと細菌構成を比較した。さらに、健常成人における唾液中の免疫グロブリン濃度と口腔常在細菌叢との関連を明らかにするため、16S rRNA 遺伝子 V1-V2 領域を用いて細菌構成を決定した成人 74 名についてビーズアレイ法を用いて唾液中の IgA をはじめとする各種免疫グロブリン濃度を決定した。また、既に採取を行った節目年齢にあたる 40、50、60、70 歳の地域住民 190 名の唾液検体について ELISA 法を用いて含まれる IgA 濃度を決定した。

【方針2】 粘膜免疫能に異常のある IgA 欠損患者と粘膜免疫能が正常な健康成人の唾液を採取して、それぞれの IgA+細菌と IgA-細菌の細菌構成を調べた。さらに SIgA 分泌不全患者と 2 小学校の学童の舌苔細菌叢を Ion PGM を用いた 16S rRNA 遺伝子 V1-V2 領域の解析に基づいて比較した。ロングリードシーケンサー PacBio Sequel を用いて 16S rRNA 遺伝子の全長を解読する高精度かつ詳細な細菌構成解析法により原発性免疫不全症候群の患者の細菌構成を再決定して SIgA 分泌不全患者の舌苔細菌叢を構成する細菌種の正確な同定を試みた。

4. 研究成果

26 歳から 61 歳の健康な男女 13 人から唾液中の IgA+細菌の割合は $84.3 \pm 2.9\%$ であり、ほとんどの細菌に IgA が結合していることが明らかとなった。一方で、IgA 結合指数で主要な細菌種の IgA 結合度を比較したところ、*Fusobacterium periodonticum* や *Lautropia mirabilis* の IgA 結合指数は有意に低く、ほとんどの対象者で IgA が結合していなかった。また、*Veillonella atypica* は対象者によって IgA 結合指数に個体差が認められた。この結果から、口腔マイクロバイームに対する IgA の結合パターンが明らかとなった。

また、歯周状態が良好な住民 20 名と歯周病の進行した住民 20 名を選出し、IgA の結合パターンと細菌構成を比較した結果、Unifrac 距離を用いた主座標分析で細菌構成はこれまでの報告同様 2 群で異なることが確認できた。また、唾液中の IgA 量が、歯周病の進行した住民で増加していることも明らかとなった。一方で、IgA の結合パターンに関しては 2 群で顕著な違いは認められなかった。さらに、20~32 歳の成人 74 名についてビーズアレイ法を用いて唾液中の IgA をはじめとする各種免疫グロブリン濃度を決定した。唾液中の IgA 濃度は含まれる総菌数と正の相

関を示した一方で、細菌構成とのあいだには強い関連を認めなかった。

その他にも、40、50、60、70歳の節目年齢にあたる地域住民190名の唾液検体についてELISA法によりIgA濃度を測定したところ、濃度は加齢とともに高くなる傾向は認められたが統計的な有意差はなかった。また濃度が高い者と低い者とのあいだで細菌構成が大きく異なるとはいえず、IgA濃度と特徴的な関連を示す細菌種も検出されなかった。IgA濃度と口腔の健康に関わる臨床パラメータとの間にも特徴的な関連はなかった。

粘膜免疫能に異常のあるIgA欠損患者7名と粘膜免疫能が正常な健康成人10名の唾液を採取して、それぞれのIgA+細菌とIgA-細菌の細菌構成を調べた。その結果、IgA欠損患者から採取した唾液中にはIgA+細菌は認められなかったことから、本研究で用いているIgA-Seq法でIgA結合細菌を適切に把握できていることが確認できた。また、IgA欠損患者では健康成人と比較して細菌種の多様性が減少していた。さらに、IgAの結合度が低い*Veillonella atypica*や*Fusobacterium periodonticum*の構成比率が、IgA欠損患者で有意に低くなっていることが明らかとなった。一方で、*Prevotella melaninogenica*や*Haemophilus parainfluenzae*はIgA結合度が高いにも関わらずIgA欠損患者で構成比率が有意に低くなっていた。この結果から、各細菌種によってIgAが果たす役割が若干異なる可能性が示唆された。また、これらのSIgA分泌不全患者と2小学校の学童(6歳児61名、12歳児80名)の舌苔細菌叢をIon PGMを用いた16S rRNA遺伝子V1-V2領域の解析に基づいてUniFrac距離で各サンプルの類似度を比較したところ、Weighted UniFracでは顕著な差が認められたが、Unweighted UniFracでは大きな差は見られなかった。このことから口腔細菌叢を構成する細菌種には両群に差がないと思われる。さらに、ロングリードシーケンサーPacBio Sequelを用いて16S rRNA遺伝子の全長を解読する高精度かつ詳細な細菌構成解析法により原発性免疫不全症候群の患者の細菌構成を再決定してSIgA分泌不全患者の舌苔細菌叢を構成する細菌種の正確な同定を試みた。その結果、一般的に口腔から検出される細菌種がほとんどを占めており、上記の結果を確認できた。以上の結果から、SIgAは口腔細菌種の存在比率には影響を与えるが、定着する細菌種の選択には大きく影響していない可能性が示唆された。

これらの結果から粘膜免疫系が口腔細菌叢の形成に与える影響は当初予想したほどは大きくないことが明らかとなり、研究の方向性の変更を検討して、新たに繰り上げ申請として基盤研究B「早期ライフステージにおける口腔マイクロバイーム形成に影響を及ぼす因子の解明」を申請したところ採択されたので、今後は口腔MBの形成時期に影響する因子の解明に焦点を絞って研究を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kageyama Shinya, Asakawa Mikari, Takeshita Toru, Ihara Yukari, Kanno Shunsuke, Hara Toshiro, Takahashi Ichiro, Yamashita Yoshihisa	4. 巻 4
2. 論文標題 Transition of Bacterial Diversity and Composition in Tongue Microbiota during the First Two Years of Life	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 mSphere	6. 最初と最後の頁 e00187-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSphere.00187-19	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 Ogata Koji, Takeshita Toru, Shibata Yukie, Matsumi Rie, Kageyama Shinya, Asakawa Mikari, Yamashita Yoshihisa	4. 巻 61
2. 論文標題 Effect of coffee on the compositional shift of oral indigenous microbiota cultured <i>in vitro</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral Science	6. 最初と最後の頁 418 ~ 424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.18-0269	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 Kageyama Shinya, Takeshita Toru, Takeuchi Kenji, Asakawa Mikari, Matsumi Rie, Furuta Michiko, Shibata Yukie, Nagai Kiyoshi, Ikebe Masahiko, Morita Masaru, Masuda Muneyuki, Toh Yasushi, Kiyohara Yutaka, Ninomiya Toshiharu, Yamashita Yoshihisa	4. 巻 10
2. 論文標題 Characteristics of the Salivary Microbiota in Patients With Various Digestive Tract Cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 1780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2019.01780	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 Ihara Yukari, Takeshita Toru, Kageyama Shinya, Matsumi Rie, Asakawa Mikari, Shibata Yukie, Sugiura Yuki, Ishikawa Kunio, Takahashi Ichiro, Yamashita Yoshihisa	4. 巻 4
2. 論文標題 Identification of Initial Colonizing Bacteria in Dental Plaques from Young Adults Using Full-Length 16S rRNA Gene Sequencing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 mSystems	6. 最初と最後の頁 e00360-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSystems.00360-19	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 Oku Saori, Takeshita Toru, Futatsuki Toshiko, Kageyama Shinya, Asakawa Mikari, Mori Yasuo, Miyamoto Toshihiro, Hata Jun, Ninomiya Toshiharu, Kashiwazaki Haruhiko, Yamashita Yoshihisa	4. 巻 16
2. 論文標題 Disrupted tongue microbiota and detection of nonindigenous bacteria on the day of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1008348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1008348	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 Asakawa M, Takeshita T, Furuta M, Kageyama S, Takeuchi K, Hata J, Ninomiya T, Yamashita Y	4. 巻 3(4)
2. 論文標題 Tongue Microbiota and Oral Health Status in Community-Dwelling Elderly Adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 mSphere	6. 最初と最後の頁 e00332-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSphere.00332-18	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 Yokoyama S, Takeuchi K, Shibata Y, Kageyama S, Matsumi R, Takeshita T, Yamashita Y	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Characterization of oral microbiota and acetaldehyde production	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Microbiol	6. 最初と最後の頁 1492316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20002297	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 Kageyama S, Takeshita T, Furuta M, Tomioka M, Asakawa M, Suma S, Takeuchi K, Shibata Y, Iwasa Y, Yamashita Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Relationships of variations in the tongue microbiota and pneumonia mortality in nursing home residents	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gerontol A Biol Sci Med Sci	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gerona/glx205	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 Kageyama S, Takeshita T, Asakawa M, Shibata Y, Takeuchi K, Yamanaka W, Yamashita Y	4. 巻 12(4)
2. 論文標題 Relative abundance of total subgingival plaque-specific bacteria in salivary microbiota reflects the overall periodontal condition in patients with periodontitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e1110174782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0174782	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 Takeuchi K, Ohara T, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Hata J, Yoshida D, Yamashita Y, Ninomiya T	4. 巻 65
2. 論文標題 Tooth loss and risk of dementia in the community: the Hisayama study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Am Geriatr Soc	6. 最初と最後の頁 e95-e100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgs.14791	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 Yamashita Y, Takeshita T	4. 巻 59
2. 論文標題 The oral microbiome and human health	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Oral Sci	6. 最初と最後の頁 201-206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.16-0856	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 Zakaria MN, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Sundari R, Eshima N, Ninomiya T, Yamashita Y	4. 巻 23
2. 論文標題 Oral mycobioime in community-dwelling elderly and its relation to oral and general health conditions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oral Dis	6. 最初と最後の頁 973-982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.12682	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 山下喜久	4. 巻 36(5)
2. 論文標題 口腔マイクロバイオーム	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ザ・クインテッセンス	6. 最初と最後の頁 84-89
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 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 山下喜久	4. 巻 73
2. 論文標題 口腔微生物叢と感染症リスク	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 最新医学	6. 最初と最後の頁 523-529
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 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 柴田幸江、山下喜久	4. 巻 65
2. 論文標題 口腔ケアの重要性	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 教育と医学	6. 最初と最後の頁 544-553
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 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 Kageyama S, Takeshita T, Asakawa M, Shibata Y, Takeuchi K, Yamanaka W, Yamashita Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Relative abundance of total subgingival plaque-specific bacteria in salivary microbiota reflects the overall periodontal condition in patients with periodontitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0174782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0174782	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 Takeuchi K, Ohara T, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Hata J, Yoshida D, Yamashita Y, Ninomiya T	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Tooth Loss and Risk of Dementia in the Community: the Hisayama Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Am Geriatr Soc	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgs.14791	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48件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Kageyama S, Takeshita T, Asakawa M, Matsumi R, Takeuchi K, Nagai K, Morita M, Masuda M, Toh Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y
2. 発表標題 Association of oral microbiota with digestive tract cancers
3. 学会等名 The 97th IADR General Session & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹下徹、影山伸哉、朝川美加李、柴田幸江、山下喜久
2. 発表標題 ロングリードシーケンサーを用いた初期付着フラークの構成細菌の同定
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会総会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kageyama S
2. 発表標題 Identification of distinct bacterial species in the salivary microbiota of digestive tract cancer patients
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamashita Y, Kageyama S, Asakawa M, Takeshita T, Ihara Y, Kanno S, Hara T, Takahashi I
2. 発表標題 A prospective cohort study for the development of oral microbiota in infancy
3. 学会等名 The 7th World Congress on Targeting Microbiota (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamashita Y
2. 発表標題 What opens up a new era of dentistry?
3. 学会等名 Symposium on the 40-years Anniversary Pusan National University School of Dentistry (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamashita Y
2. 発表標題 What is the task of dentists in the future dentistry?
3. 学会等名 The 40 Anniversary of KNU Preventive Dentistry Academic Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 口腔機能管理の臨床的意義
3. 学会等名 第93回日本感染症学会総会・学術講演 共催ワークショップ (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 口腔マイクロバイオーームから診える口腔の健康
3. 学会等名 第1回口腸関連研究会キックオフシンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamashita Y
2. 発表標題 Oral dysbiosis related to acetaldehyde production
3. 学会等名 5th Microbiome R&D Business Collaboration Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi K、Yokoyama S、Shibata Y、Matsumi R、Kageyama S、Takeshita T、Yamashita Y
2. 発表標題 Characterization of oral microbiota associated with acetaldehyde production
3. 学会等名 96th General Session & Exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 口腔環境保健と口腔細菌叢
3. 学会等名 第72回日本口腔科学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 朝川美加李、竹下徹、影山伸哉、柴田幸江、山下 喜久
2. 発表標題 外れ値検出手法を用いたone-class support vector machineによる破綻した舌苔細菌叢の同定
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横山重幸、竹下徹、柴田幸江、影山伸哉、松見理恵、山下 喜久
2. 発表標題 口腔マイクロバイオームのアセトアルデヒド産生能
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 影山伸哉、竹下徹、朝川美加李、柴田幸江、山下 喜久
2. 発表標題 乳幼児口腔マイクロバイオームの多様性と細菌構成の経時変化
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 緒方康二、竹下徹、柴田幸江、山下 喜久
2. 発表標題 緑茶およびコーヒーが口腔常在細菌叢に及ぼす影響
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 影山伸哉、竹下徹、朝川美加李、柴田幸江、山下 喜久
2. 発表標題 乳幼児期における口腔細菌定着の経時的観察
3. 学会等名 第40回九州口腔衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 口腔マイクロバイオーーム をめぐる最近の話題
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 朝川美加李、竹下徹、影山伸哉、古田美智子、竹内研時、須磨紫乃、山下喜久
2. 発表標題 舌苔マイクロバイオーームの細菌構成と口腔の健康状態との関連
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 影山伸哉、竹下徹、須磨紫乃、古田美智子、竹内研時、朝川美加李、岩佐康行、山下喜久
2. 発表標題 舌苔マイクロバイオーームが高齢者の発熱に及ぼす影響
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 山下喜久
2. 発表標題 口腔マイクロバイーム解析から見えるヒトの健康
3. 学会等名 第66回日本口腔衛生学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 口から美味しく食べられる 生涯の幸せのために
3. 学会等名 第2回西日本子ども歯科保健・健康会議（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 影山伸哉、竹下徹、須磨紫乃、古田美智子、竹内研時、朝川美加李、岩佐康行、山下喜久
2. 発表標題 高齢者の肺炎死亡リスクを高める舌苔マイクロバイームの特徴
3. 学会等名 第11回細菌学若手コロッセウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 緒方康二、竹下徹、柴田幸江、山下喜久
2. 発表標題 コーヒーが口腔常在細菌の生育に及ぼす影響に関する研究
3. 学会等名 第39回九州口腔衛生学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 影山伸哉、竹下徹、須磨紫乃、古田美智子、竹内研時、朝川美加李、岩佐康行、山下喜久
2. 発表標題 高齢者の肺炎死亡リスクを高める舌苔マイクロバイオームの同定
3. 学会等名 第11回日本ゲノム微生物学会若手の会研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 影山伸哉、竹下徹、朝川美加李、柴田幸江、山下喜久
2. 発表標題 唾液マイクロバイオームに対するIgAの認識
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 口腔マイクロバイオームの病原性の解明へのアプローチ
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会 日本学術会議シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 口腔マイクロバイオームのバランスと高齢者の呼吸器疾患の関連性
3. 学会等名 第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第60回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第65回日本化学療法学会西日本支部総会（合同開催）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 8028を具現化するための 口腔管理を中心とした 歯科医療システムの確立を考える
3. 学会等名 第60回東海口腔衛生学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 口腔の健康と健康寿命の関連性を示すエビデンス
3. 学会等名 口腔医学シンポジウム「口腔医学」 - 歯科の将来象
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹下徹、影山伸哉、須磨紫乃、古田美智子、竹内研時、朝川美加李、岩佐康行、山下喜久
2. 発表標題 舌苔細菌叢の構成と高齢者の肺炎死亡リスクとの関連
3. 学会等名 第48日本嫌気性菌感染症学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamashita Yoshihisa
2. 発表標題 Oral Microbiota Related to Pneumonia Mortality in Nursing Home Residents
3. 学会等名 The 4th Microbiome R&D and Business Collaboration Congress (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinya Kageyama, Mikari Asakawa, Toru Takeshita, Kenji Takeuchi, Rie Matsumi, Yukie Shibata, Michiko Furuta, Shino Suma, Yoshihisa Yamashita
2. 発表標題 Identification of transition of bacterial diversity and composition in the early postnatal development of oral microbiota
3. 学会等名 The 4th Microbiome R&D and Business Collaboration Congress
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹下徹、井原由佳理、影山伸哉、松見理恵、山下喜久
2. 発表標題 デンタルプラーク形成に関わる初期付着細菌群の特定
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihisa Yamashita
2. 発表標題 Diagnostic value of salivary microbiome to grasp periodontal health condition and susceptibility to periodontal disease
3. 学会等名 3rd Microbiome R&D and Business Collaboration Congress: Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toru Takeshita, Shinya Kageyama, Mikari Asakawa, Michiko Furuta, Kenji Takeuchi, Toshiharu Ninomiya, Yoshihisa Yamashita
2. 発表標題 Characteristics of salivary microbiome in orally-healthy Japanese adults
3. 学会等名 第90回日本細菌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 影山伸哉、竹下徹、朝川美加季、柴田幸江、松見理恵、古田美智子、竹内研時、山下喜久
2. 発表標題 唾液マイクロバイームにおけるIgA結合細菌の探索
3. 学会等名 第11回日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinya Kageyama, Toru Takeshita, Mikari Asakawa, Yukie Shibata, Rie Matusmi, Michiko Furuta, Kenji Takeuchi, Yoshihisa Yamashita
2. 発表標題 Exploration of IgA-binding bacteria in salivary microbiome
3. 学会等名 Kyudai Oral Bioscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinya Kageyama, Toru Takeshita, Mikari Asakawa, Yukie Shibata, Rie Matusmi, Michiko Furuta, Kenji Takeuchi, Yoshihisa Yamashita
2. 発表標題 Identification of IgA-binding bacteria in salivary microbiome
3. 学会等名 6th International Human Microbiome Congress (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Toru Takeshita, Shinya Kageyama, Mikair Asakawa, Michiko Furuta, Kenji Takeuchi, Toshiharu Ninomiya, Yoshihisa Yamashita
2. 発表標題 Identification of salivary microbiome in orally-healthy Japanese adults
3. 学会等名 6th International Human Microbiome Congress (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 口腔バイオフィルムの網羅的解析から見える次世代の歯科医療
3. 学会等名 第23回日本歯科医学総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yoshihisa Yamashita, Toru Takeshita, Michiko Furuta, Kenji Takeuchi, Yukie Shibata, Toshiharu Ninomiya
2. 発表標題 Characteristics of bacterial composition in saliva of edentulous adults
3. 学会等名 4 th World Congress on Targeting Microbiota (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 口腔マイクロバームと口腔疾患
3. 学会等名 日本ヘルスケア歯科学会ヘルスケアミーティング2016（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Toru Takeshita, Midair Asakawa, Shinya Kageyama, Yoshihisa Yamashita Succession of tongue microbiota in early childhood and its related factors
2. 発表標題 Succession of tongue microbiota in early childhood and its related factors
3. 学会等名 ISME16（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Midair Asakawa, Toru Takeshita, Shinya Kageyama, Yoshihisa Yamashita
2. 発表標題 Development of oral indigenous microbiota and factors associated with maturation in early childhood
3. 学会等名 第58回歯科基礎医学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 影山伸哉、竹下徹、朝川美加李、柴田幸江、山下喜久
2. 発表標題 唾液マイクロバイームは歯周病の重症度を反映する
3. 学会等名 第58回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yoshihisa Yamashita
2. 発表標題 Oral microbiota representing oral health conditions and host susceptibility to periodontitis
3. 学会等名 2016 IADR/APR General Session & Exhibition (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 口腔マイクロバイームの評価に基づく健康管理
3. 学会等名 第16回日本抗加齢医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山下喜久
2. 発表標題 加齢と口腔マイクロバイームの変化
3. 学会等名 第11回日本アンチエイジング歯科学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2016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	ファガラサン シドニア (Fagarasan Sidonia) (00391970)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・ チームリーダー (82401)	
研究分担者	石村 匡崇 (Ishimura Masataka) (10448417)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	二宮 利治 (Ninomiya Toshiharu) (30571765)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	竹下 徹 (Takeshita Toru) (50546471)	九州大学・歯学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	高田 英俊 (Takada Hidetoshi) (70294931)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	

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