

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10253

研究課題名（和文）メタゲノム解析を応用した心臓弁膜症の病態の解明と有効な周術期口腔機能管理法の確立

研究課題名（英文）Elucidation of the pathology of valvular heart disease using metagenomic analysis and establishment of effective perioperative oral function management methods.

研究代表者

葭葉 清香（Yoshiba, Sayaka）

昭和大学・歯学部・兼任講師

研究者番号：60555358

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）：大動脈弁狭窄症患者における摘出弁組織と口腔内プラークから検出されたDNAについて解析し、有効な周術期口腔機能管理法の確立を行うことを目的とし研究を進めた。研究の結果から、大動脈弁狭窄症患者から採取した心臓弁組織は大きく2群（GroupA、GroupB）に分類されることが分かった。GroupBにおいては、病気分類でsevereの症例が多く含まれる傾向にあった。大動脈弁組織における2群間の口腔内状況について比較するとGroupBの患者では、舌背の細菌数が多くなっており、プロービング時の出血の割合が多くなっていった。適切な口腔衛生管理は大動脈弁狭窄症の予防と治療に貢献する可能性があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

周術期口腔機能管理の効果に関して学術的な根拠となる報告は依然少なく、基礎的知見が不十分なままである。大動脈弁狭窄症患者の病因・病態において口腔内細菌が関わっており、口腔内管理を行うことで血流に侵入する細菌数を減少させ、全身感染症を予防しているのではないかと仮説を立て本研究を進めた。適切な口腔衛生管理は大動脈弁狭窄症の予防と治療に貢献する可能性があることが示唆されたことから、周術期口腔機能管理の有用性を示すことができた。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to analyze DNA detected in extracted valve tissue and oral plaque from patients with aortic stenosis, and to establish an effective method for perioperative oral function management.

The results of the study showed that cardiac valve tissue collected from patients with aortic stenosis could be roughly divided into two groups (Group A and Group B). Group B tended to include more severe cases in terms of disease classification. Comparing the oral conditions of the two groups in aortic valve tissue, patients in Group B had a higher number of bacteria on the dorsum of the tongue and a higher rate of bleeding during probing.

The results suggest that proper oral hygiene management may contribute to the prevention and treatment of aortic stenosis.

研究分野：ライフサイエンス、外科系歯学

キーワード：メタゲノム解析 口腔内細菌叢 周術期口腔機能管理 次世代シーケンサー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

周術期における口腔内環境に由来する全身合併症や、治療による口腔合併症の機序が明らかになってきた一方で、口腔内環境を改善することで、周術期の合併症を予防できることも明らかになってきた。特に、口腔の影響を受けやすい頭頸部や食道の腫瘍に対する周術期や(Sato J., Support Care Cancer., 2011)、口腔内細菌の血行感染が問題となる循環器疾患に対して、術前からの口腔機能管理を行うことが合併症予防に有用とされる報告が増加している。周術期口腔機能管理に関する報告は、総論的な報告は散見するものの、その効果に関して学術的な根拠となる報告は依然少ない。周術期における口腔内管理の有効性を検証するため、基礎研究・臨床データの充実が急務である。

2. 研究の目的

本研究では、心臓弁膜症患者における手術時の摘出弁組織と口腔内プラークから検出されたDNAについて次世代シーケンサーを用いたメタゲノムのショットガンシーケンスを行い、口腔内細菌の心臓弁膜症の病態・進行度への関与を明らかにし、有効な周術期口腔機能管理法の確立を行うことを目的とした。

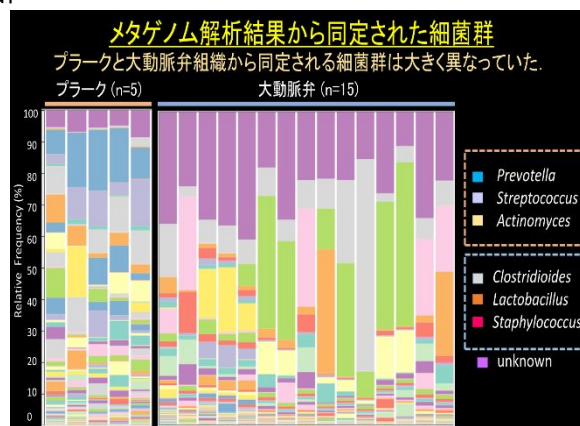
3. 研究の方法

申請者は「心臓弁膜症の病因・病態に関して、口腔内細菌が関与し、口腔内管理を行うことで全身感染症を予防する」との仮説を立て、対象患者の口腔内より検出された菌、心臓弁組織あるいは疣贅から検出された菌が同一クローンであるかの検討を行った。解析結果より、口腔内細菌と心臓弁膜症の病態・進行度、周術期に伴う合併症との関連を詳細に検討した。本研究は昭和大学歯学部顎顔面口腔外科学講座、口腔微生物学講座、昭和大学横浜市北部病院循環器センターとの共同で遂行した。

4. 研究成果

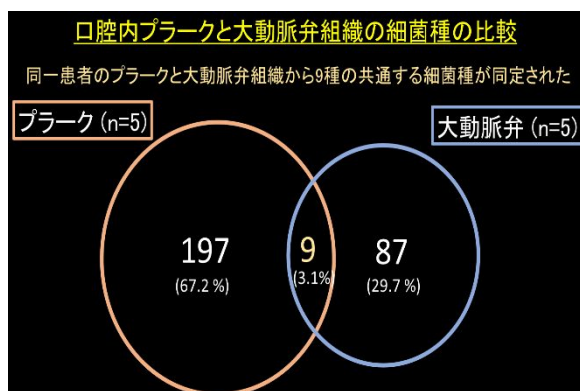
(1) メタゲノム解析結果から同定された細菌群

メタゲノム解析結果から同定された細菌群の比較を示す。グラフの縦軸は検出率、横軸は個々の臨床検体となっている。口腔内プラークからは、偏性嫌気性菌であるPrevotella属、通性嫌気性菌グラム陽性レンサ球菌であるStreptococcus属、グラム陽性桿菌に分類されるActinomyces属などが多く同定されていた。一方、大動脈弁からは、偏性嫌気性菌であるClostridioides属、通性嫌気性菌グラム陽性桿菌である、Lactobacillus属、グラム陽性球菌であるStaphylococcus属が多く同定されていた。



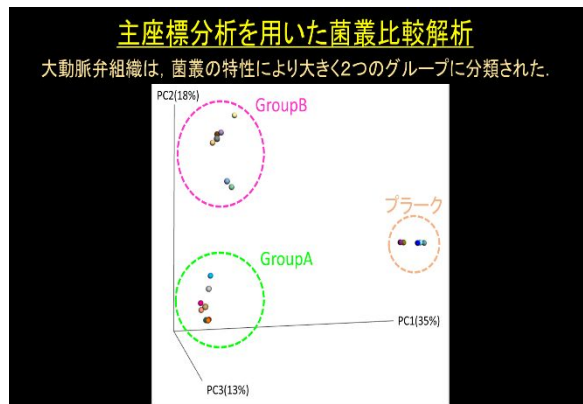
(2) 口腔内プラークと大動脈弁組織の細菌種の比較

同一患者より採取した口腔内プラークと、大動脈弁組織において、メタゲノム解析結果を細菌種レベルで解析した結果を示す。プラークと大動脈弁組織から同定された細菌種を比較すると、9種の共通する細菌種が同定された。この10種類の中には、口腔内常在菌であるStreptococcus oralis、Streptococcus sanguinis、B群溶血性連鎖球菌であるStreptococcus agalactiae、肺炎レンサ球菌であるStreptococcus pneumoniaeなどが含まれていた。



(3) 主座標分析を用いた菌叢比較解析

口腔内プラークから同定された細菌叢は、大動脈弁中から同定された菌叢とは大きく異なる様相を示していた。また、心臓弁検体は、菌叢の特性により、GroupA と GroupB の大きく 2 つのグループに分類される傾向があった。



(4) 主座標分析を用いた菌叢比較解析
大動脈弁組織における 2 群間の臨床情報の比較を示す。

年齢、性別、病期分類、大動脈弁口面積、併存疾患、血清アルブミン、BNP のデータについて検討を行った。大動脈弁口面積は 1 cm² 以下であると重症の大動脈弁狭窄症と診断される指標となる。有意差はないものの、GroupB においては、病期分類で severe の症例、大動脈弁口の面積が 1 cm² 以下の症例が多く含まれる傾向にあった。また、GroupB にはアルブミン値の低下している症例が多く含まれていた。

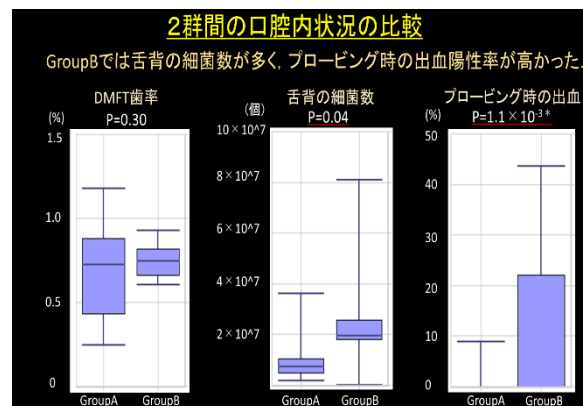
2群間の全身状態の比較
GroupBには、血清アルブミン値の低下している症例が多く含まれていた。

	GroupA (n=8)	GroupB (n=7)	P value (GroupA vs GroupB)
年齢	79.5±4.7	80.6±2.8	0.40
性別			1.0
男性	5 (62.5%)	4 (57.1%)	
女性	3 (37.5%)	3 (42.9%)	
病期分類			0.28
moderate	4 (50.0%)	1 (14.3%)	
severe	4 (50.0%)	6 (85.7%)	
大動脈弁口面積 (cm ²)			0.20
≥1.0	3 (37.5%)	0 (0%)	
<1.0	5 (62.5%)	7 (100%)	
併存疾患			
高血圧	7 (87.5%)	4 (57.1%)	0.28
糖尿病	0 (0%)	1 (14.2%)	0.46
腎不全	1 (8.9%)	4 (57.1%)	0.11
血液検査データ			
Alb, g/dL, mean(SD)	3.8±0.1	3.4±0.5	2.6×10 ⁻³ *
BNP, pg/mL, mean(SD)	65.1±38.0	368.9±594.0	0.18

(5) 2 群間の口腔内状況の比較

大動脈弁組織における 2 群間の口腔内状況の比較を示す。

DMFT 歯率、舌背の細菌数、プロービング時の出血について検討を行った。GroupB の患者では、舌背の細菌数が多くなっており、プロービング時の出血の割合が多くなっていった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yoshihisa Sayaka, Hasegawa Hiromasa, Nemoto Tetsuo, Abe Yuzo, Moriya Takashi, Shiota Tatsuo	4. 巻 35
2. 論文標題 Maxillary extraskelatal Ewing sarcoma concurrent with non-small cell lung cancer: A case report and review of the literature	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 92 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2022.07.003	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 筑田 洵一郎, 葭葉 清香, 笹間 雄志, 安田 有沙, 八十 篤聡, 代田 達夫	4. 巻 81
2. 論文標題 魚骨が舌背部に迷入した1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 昭和医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 363-367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14930/jshowaunivsoc.81.363	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 宮本 崧也, 葭葉 清香, 朝倉 真莉子, 池崎 かおり, 栗原 舞, 頌彦 玲子, 代田 達夫	4. 巻 81
2. 論文標題 慢性炎症性刺激が誘因と考えられた上顎洞内骨腫の一例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 昭和医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 89 - 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14930/jshowaunivsoc.81.89	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 葭葉 清香, 伏居 玲香, 糸瀬 昌克, 八十 篤聡, 代田 達夫	4. 巻 70
2. 論文標題 急性期病院における周術期口腔機能管理の現状と有用性 術後合併症に対する影響とリスク評価	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本口腔科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11277/stomatology.70.95	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 葭葉清香、伏居玲香、糸瀬昌克、八十篤聡、代田達夫	4. 巻 69
2. 論文標題 急性期病院における周術期口腔機能管理の現状と有用性 - 術後合併症に対する影響とリスク評価 -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本口腔科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 22-28
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 葭葉清香、渡辺仁資、伏居玲香、糸瀬昌克、長崎理佳、八十篤聡、代田達夫	4. 巻 79
2. 論文標題 昭和大学横浜市北部病院 歯科・歯科口腔外科 開設後 8 年間における患者の臨床統計学的観察	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 昭和学術会雑誌	6. 最初と最後の頁 757-764
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 葭葉 清香、朝倉 真莉子、宮本 装也、頌彦 玲子、安田 有沙、鈴木 麻衣子、八十 篤聡、鎌谷 宇明、代田 達夫	4. 巻 80
2. 論文標題 骨吸収を伴った周辺性エナメル上皮腫の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 昭和学術会雑誌	6. 最初と最後の頁 265-270
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 齊藤 芳郎、勝田 秀行、佐藤 仁、守谷 崇、葭葉 清香、栗原 祐史、河内奈穂子、代田 達夫、嶋根 俊和	4. 巻 80
2. 論文標題 歯科用コーンビームCTにて診断し得た上顎洞内遊離骨片の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 昭和学術会雑誌	6. 最初と最後の頁 277-282
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 葭葉 清香, 守谷 崇, 鈴木 麻衣子, 八十 篤聡, 武井 良子, 高橋 浩二, 鎌谷 宇明, 代田 達夫	4. 巻 80
2. 論文標題 舌縁に発生した神経鞘腫の1例 -術前後の舌運動訓練が奏功した1例-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 昭和学会雑誌	6. 最初と最後の頁 422-429
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 Sayaka Yoshiba, Hirofumi Nakagawa, Hirotaka Kuwata, Akihiro Nabuchi, Atsutoshi Yaso, Tatsuo Shirota	4. 巻 27
2. 論文標題 Metagenomic analysis of oral plaques and aortic valve tissues reveals oral bacteria associated with aortic stenosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 4335-4344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-023-05053-8	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 葭葉清香, 佐川まさの, 西口遼平, 矢野尚, 鶴飼智恵子, 中畝晋, 浅香晋一, 塩澤俊一, 小川哲也	4. 巻 45
2. 論文標題 東京女子医科大学附属足立医療センターにおける栄養サポートチームの現	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本臨床栄養学会雑誌	6. 最初と最後の頁 147-150
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22件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 葭葉清香, 宮本崧也, 氷見奈々絵, 稲田大佳暢, 田中元博, 堅田凌悟, 芳賀秀郷, 小倉 重, 榎 宏太郎, 代田達夫
2. 発表標題 顎矯正手術に伴う顔貌変化が認知に与える影響の検討
3. 学会等名 第32回特定非営利活動法人 日本顎変形症学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 葭葉清香, 桑田啓貴, 中川博文, 南淵明宏, 伏居玲香, 糸瀬昌克, 八十篤聡, 代田達夫
2. 発表標題 メタゲノム解析を用いた大動脈弁の細菌叢解析と口腔内状況との関連
3. 学会等名 第40回 日本ヒト細胞学会 学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 葭葉清香, 桑田啓貴, 中川博文, 南淵明宏, 伏居玲香, 糸瀬昌克, 八十篤聡, 代田達夫
2. 発表標題 メタゲノム解析を用いた大動脈弁の細菌叢解析と口腔内状況との関連
3. 学会等名 第76回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 葭葉清香, 木本未, 河内奈穂子
2. 発表標題 舌潰瘍のある患者に対してマウスガードの応用および口腔衛生管理を実施し改善した1例
3. 学会等名 第31回日本有病者歯科医療学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河内奈穂子, 葭葉清香
2. 発表標題 歯性感染症から継発した脳膿瘍の一例
3. 学会等名 第31回日本有病者歯科医療学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野尚, 中島恵, 藤本依里, 近藤周, 阿部田昇平, 山口潤, 葭葉清香
2. 発表標題 右頬部の腫脹を初発症状とした慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV)の一例
3. 学会等名 第67回 公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部田昇平, 矢野尚, 中島恵, 藤本依里, 近藤周, 山口潤, 金子裕之, 葭葉清香
2. 発表標題 診断に苦慮した口蓋部唾液腺脂肪腫の一例
3. 学会等名 第67回 公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野尚, 中島恵, 葭葉清香
2. 発表標題 粘液嚢胞と診断され、開窓療法5年後の小児患者に発症した口蓋粘表皮癌の1例
3. 学会等名 第34回 一般社団法人日本小児口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 葭葉 清香, 伏居 玲香, 糸瀬 昌克, 八十 篤聡, 代田 達夫
2. 発表標題 急性期病院における周術期口腔機能管理の現状と有用性 術後合併症に対する影響とリスク評価
3. 学会等名 第75回NPO法人日本口腔科学会学術集会.(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 守谷崇、佐藤仁、葭葉清香、勝田秀行、嶋根俊和、代田達夫
2. 発表標題 除皮質動脈韓流標本を用いた嚥下関連神経活動におけるイミダプリルの作用メカニズム
3. 学会等名 第66回 (公社)日本口腔外科学会 総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高松弘貴、河内菜穂子、田中元博、齊藤芳郎、葭葉清香
2. 発表標題 口腔内異常感と口腔カンジダ症の関連性について
3. 学会等名 第66回 (公社)日本口腔外科学会 総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 兼田麻矢、木本未、大橋優子、守谷崇、宮本焔也、木村幸紀、葭葉清香
2. 発表標題 舌潰瘍のある患者に対してマウスガードの応用及び口腔衛生管理を実施し改善した例
3. 学会等名 北部医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 葭葉 清香、糸瀬 昌克、伏居 玲香、代田 達夫
2. 発表標題 昭和大学横浜市北部病院における周術期口腔機能管理の現状とその効果について
3. 学会等名 第54回 NPO法人日本口腔科学会関東地方部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 葭葉 清香、桑田 啓貴、南淵 明宏、中川 博文、伏居 玲香、糸瀬 昌克、八十 篤聡、代田 達夫
2. 発表標題 メタゲノム解析を用いた大動脈弁の細菌叢解析と口腔内状況との関連
3. 学会等名 第65回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 葭葉 清香、宮本 崇也、氷見奈々絵、伊原 良明、飯泉嘉基、矢野 尚、代田 達夫
2. 発表標題 外科的矯正手術前後における咀嚼機能の推移に関する検討
3. 学会等名 第77回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鶴飼智恵子、西口遼平、佐川まさの、船木文子、板橋聡美、中村美紀、相樂涼子、牧野まゆみ、中畝晋、矢野尚、葭葉清香
2. 発表標題 足立医療センター栄養サポートチームの現状
3. 学会等名 第36回足立医学会プログラム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 葭葉清香、矢野尚、中島恵、近藤周、阿部田昇平、山口潤、藤本依里
2. 発表標題 当院での栄養サポートチーム（NST）における歯科口腔外科の介入の現状
3. 学会等名 第68回 公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 矢野尚, 中島恵, 近藤周, 阿部田昇平, 山口潤, 藤本依里, 葭葉清香
2. 発表標題 てんかん発作を頻発する結節性硬化症患者に対して智歯抜歯を行った一例
3. 学会等名 第68回 公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近藤周, 矢野尚, 中島恵, 覺本晃成, 葭葉清香
2. 発表標題 舌根部に発症した先天性リンパ管腫の1例
3. 学会等名 第35回 一般社団法人日本小児口腔外科学会 総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐川まさの, 横溝肇, 岡山幸代, 岩本隼輔, 西口遼平, 浅香晋一, 島川武, 矢野尚, 葭葉清香, 塩沢俊一
2. 発表標題 患者の歯列が大腸癌術後の合併症に与える影響
3. 学会等名 第39回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中畝晋, 西口遼平, 佐川まさの, 船木文子, 板橋聡美, 矢野尚, 葭葉清香, 塩沢俊一
2. 発表標題 栄養サポートチーム介入時におけるRefeeding症候群のハイリスク因子の検討
3. 学会等名 第39回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 葎葉清香, 矢野 尚, 代田達夫
2. 発表標題 非小細胞肺癌と同時にみられた上顎骨外性ユーイング肉腫の1例
3. 学会等名 第42回一般社団法人日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2024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	鎌谷 宇明 (KAMATANI TAKAAKI) (00315003)	昭和大学・歯学部・准教授 (32622)	
研究分担者	椋代 義樹 (MUKUDAI YOSHIKI) (50325099)	昭和大学・歯学部・講師 (32622)	
研究分担者	栗原 祐史 (KURIHARA YUJI) (90514969)	昭和大学・歯学部・客員教授 (32622)	

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