

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17208

研究課題名（和文）口腔細菌叢をターゲットとした新たな周産期合併症予測モデルの開発

研究課題名（英文）The development of a new predictive model for perinatal complications targeting the oral microbiome

研究代表者

玉原 亨 (Tamahara, Toru)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師

研究者番号：40756235

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では周産期合併所における口腔内細菌叢の変化に注目し、269人の妊婦から周産期セメスター毎に採取した唾液（807検体）と歯垢（807検体）の検体を用いて細菌叢を解析した。検体間の細菌叢の変動はUnifrac距離を用いて算出され、これを基に周産期合併症との関連性を調査した。結果として周産期における細菌叢の変動パターンが明らかとなり、これらのパターンと生理・生化学データを組み合わせて機械学習を行い、マルチモーダルベイジアンネットワークを用いて周産期合併症リスク予測モデルを作成した。このリスク予測モデルを用いて、周産期前期からの口腔内環境の整備が周産期合併症リスクの軽減に寄与することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1996年にOffenbacherが妊婦の歯周炎と早産・低体重児出産の関連を報告して以来、この領域では多くの研究が行われているが、研究間での人種多様性や歯周病の定義の違いで議論が続いていた。そこで本研究では歯周炎だけでなく、周産期の各セメスターにおける口腔内細菌叢の変化を絡めることで、口腔と周産期合併症の関連を詳細に解析することができた。これにより信頼性の高いデータが得られ、今後の本領域の研究に寄与することが予想される。

研究成果の概要（英文）：This study focused on changes in the oral microbiome during the perinatal period to investigate the relationship with perinatal complications. We analyzed the microbiomes of 269 pregnant women using saliva (807 samples) and dental plaque (807 samples) collected in each perinatal semester. The variation in the microbiomes between samples was calculated using Unifrac distances, and this was used to investigate the relationship with perinatal complications. As a result, the patterns of microbiome changes during the perinatal period were identified. These patterns were combined with physiological and biochemical data to perform machine learning, leading to the creation of a risk prediction model for perinatal complications using a multimodal Bayesian network. This risk prediction model demonstrated that improving the oral environment from the early perinatal period can contribute to reducing the risk of perinatal complications.

研究分野：歯科

キーワード：口腔細菌叢 周産期 コホート 機械学習

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠性歯周炎は周産期合併症のリスクファクターであることが強く示唆されている(図1)。世界では1年間に1500万人の未熟児が出生しているとされ、この20年で増加傾向にある。日本では平成22年の統計によると早産の発生率は約10%であり、出産年齢の上昇に伴い年々増加傾向にある。周産期合併症を引き起こす口腔内細菌としては、*Prevotella intermedia* が歯肉炎を引き起こしていること、*Porphyromonas gingivalis* を始めとした歯周病菌の内毒素が血液中に入り込むことで、周産期合併症の要因となることが報告されている。しかしながらこれらの報告は周産期における横断調査であり、低経済状況や飲酒・喫煙といった環境要因、人種などの遺伝要因も考慮されていない。さらに研究間において歯周病診断の定義にばらつきがあるため、現在でも歯周炎と周産期合併症の関連については議論が続いている。申請者は歯周炎とは別の口腔内要因、すなわち口腔内細菌が周産期合併症に関与しているのではないかという考えに至った。この研究テーマにおける問題点は、これまでの報告は横断的な調査結果であり、周産期という時間的な概念がなかったことである。そこで申請者は、周産期における口腔内細菌叢の変化に着目し、この時系列変化による周産期合併症発症への関与を示すことで、口腔内細菌叢をターゲットとした新たな予防法および治療法の探索をおこなうことができると考えた。

レビュー	方法	N数	早産	低体重児出産
Chambone et al (2011)	前向き研究	12173	RR:1.70	RR:2.11
Corbella et al (2012)	症例対照研究	10148	OR:1.78	OR:1.82
Ide et al (2013)	症例対照研究	7575	OR: 2.47	OR:1.35
	前向き研究	2469	RR: 1.15	RR: 1.75
Corbella et al (2016)	前向き研究	17053	RR: 1.61	RR: 1.65

<図1 歯周炎と周産期合併症の関連を示したレビュー>

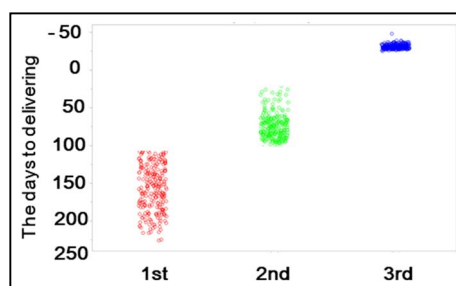
### 2. 研究の目的

本研究では周産期における口腔内細菌叢の変化に着目し、周産期の口腔内細菌叢変化と周産期合併症の関連について探索をおこなう。この結果から、口腔内細菌叢をターゲットとした周産期合併症リスク予測モデルを構築し、比較的容易に介入できる口腔内環境の整備が周産期合併症のリスク軽減に寄与し得ることを明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1.) 歯垢・唾液検体を用いた細菌のメタゲノム解析

本研究では東北メディカル・メガバンク計画のマタニティログ調査における3つのタイムポイント(妊娠初期(1st)・妊娠中後期(2nd)・産後1か月(3rd))に採取された歯垢および唾液検体を用いて、周産期の口腔内細菌叢の変化と周産期合併症との関連を明らかにすることを目指している。その結果、唾液・歯垢を3回すべてで採取できた人数は269人であり(図2) これら唾液・歯垢検体(各807検体)を用いて検体に含まれる細菌の16S rRNA配列の取得をおこなった。Miseqにより得られた16S rRNA配列から、QIIME2パイプラインに沿って各検体に含まれる細菌の組成を明らかにし、さらに検体間の細菌叢の変動をUnifrac距離を用いて算出した。



<図2 口腔検体採取のタイムポイント>

#### (2.) 周産期合併症に特有の歯垢細菌叢の時系列変化パターンの解析

それぞれの妊婦の周産期における口腔内細菌叢の変化をUnifrac距離を用いて表現し、周産期合併症の有無で重みを付けることによって時系列変化パターンを分離した。

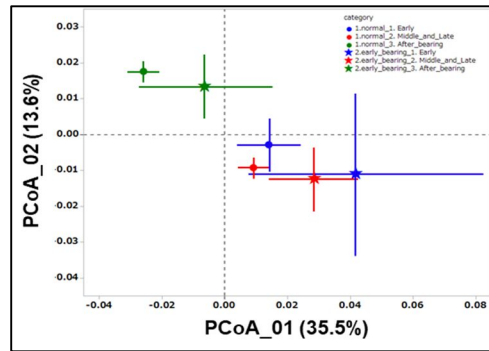
#### (3.) 口腔内細菌叢の時系列変化パターンを用いたベイジアンネットワークの構築

唾液及び検体から作成したUnifrac移動距離の確率分布およびコホート調査から取得した生理・生化学データを材料に、python上で確率モデルを実装できるEdwardライブラリを用いて機械学習をおこない、マルチモーダルベイジアンネットワークを構築した。構築したベイジアンネットワークの感度、特異度が最大となるように機械学習材料の調整と新たな材料の組み込みまたは削除をおこなった。

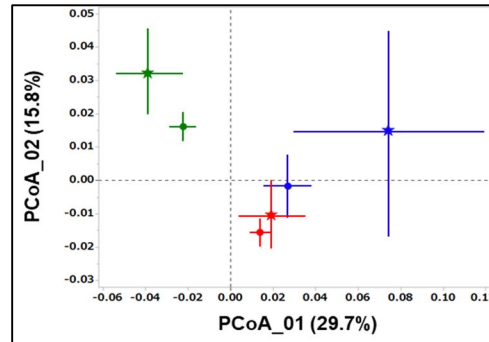
#### 4. 研究成果

本研究では周産期における口腔内細菌叢の変化に焦点を当て、269人の周産期妊婦の唾液検体（807検体）と歯垢検体（807検体）を用いて細菌の16SrRNA配列の取得を行った。検体間の細菌叢の変動をUnifrac距離を用いて算出し、周産期の口腔内細菌叢の変化をUnifrac距離を用いて分離することができた。唾液では妊娠中と産後で大きく細菌叢が変化すること（図3）を見出すことができた。歯垢においては妊娠中と産後で産後で大きく細菌叢が変化し、さらに妊娠前期においては正常出産の妊婦と予後に周産期合併症となった妊婦では細菌叢が変化していること、および産後についても正常出産の妊婦と予後に周産期合併症となった妊婦では細菌叢が変化していることがわかった（図4）。

これらの結果を基に、Unifrac距離を用いて周産期の細菌叢の変動を表現し、周産期合併症の原因となる口腔内細菌叢変動パターンを分離することができた。これらのパターンとコホート調査における生理・生化学データを組み合わせ、機械学習を行い、マルチモーダルベイジアンネットワークを構築することで、周産期合併症のリスク予測モデルを作成することができた。



< 図3 唾液細菌叢の時系列パターン >



< 図4 歯垢細菌叢の時系列パターン >

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

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

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