

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 22 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659924

研究課題名(和文) 歯周病原細菌の感染と歯科インプラントの安全性に関するコホート研究

研究課題名(英文) Cohort Study on the Relation between Infection of Periodontopathic Bacteria and Safety of Dental Implants

研究代表者

高柴 正悟 (TAKASHIBA, Shogo)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：50226768

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：口腔細菌感染症への配慮が少ない中で口腔インプラント治療が行われている状況が多い。そのため、潜在性の口腔感染(歯周病等)が口腔インプラント治療の予後に与える影響は大きいものと考えられる。このことを明らかにするための臨床研究案を策定した。「歯周病原性菌に対する血漿IgG抗体価検査を取り入れた口腔インプラント施術前後10年間にわたる感染評価」という研究案を作成し、口腔細菌叢変化の包括的検討法も樹立した。

研究成果の概要(英文)：Oral rehabilitation with oral implant has been widely performed with less consideration for infection of oral bacteria. Thus, it is reasonable to assume that latent oral infection such as periodontitis affects the prognosis of oral rehabilitation with oral implant. This research project drew up a clinical research plan in order to clarify this clinical question. Both a research plan named as "An evaluation of oral bacterial infection before and after oral rehabilitation with oral implant using plasma IgG titer test against periodontopathic bacteria" and a comprehensive evaluation method for the change of oral microflora were proposed.

研究分野：歯周病態学

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療系歯学

キーワード：歯周病 歯周病原細菌 口腔インプラント

科学研究費助成事業 研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

最近では、口腔インプラント治療が盛んに行われているが、反面では問題が多発してきている。口腔インプラントは歯槽骨とは強固に機械的助合力で接するが、歯肉上皮とは線維的な結合を行うことができないので、口腔インプラントの植立する部位の解剖学的な特徴や周囲の歯（対合歯も含む）の歯周病罹患状態にとっては、口腔細菌の感染の場となり得るのである。

口腔インプラント治療の主目的は、喪失した歯を補うことにある。成人における歯の喪失の主原因は歯周病であり、歯周病は口腔細菌の持続的で増大傾向にある感染によって引き起こされるものである。したがって、口腔インプラント治療の前後では、インプラント周囲炎を惹起させる歯周病原細菌の感染が少ないことが望ましい。しかしながら、口腔インプラント治療の技術とそれに直結する歯槽骨形態に関する診断という2つの面に、歯科医師や患者の関心が集中している。口腔インプラント治療後の長期に渡るメンテナンスにおいて、歯周病原細菌が発症と進行に関与するインプラント周囲炎は、これら2者の関心事の一つではあるが、痛みや同様といった自覚症状に乏しいためメンテナンス時のチェック項目に挙げにくく、効果的な検査も応用されていない。

2. 研究の目的

日本歯周病学会へ同学会の企画調査研究として本研究の必要性を訴え、さらに日本口腔インプラント学会とも連携した研究の必要性を共通認識とした。そこで、長期間のコホート研究を行うことができるように、歯周病原細菌の感染度を口腔インプラント治療の前から追跡することによって、口腔インプラント治療とそのメンテナンスを安全に行うことができるように、歯周病原細菌の感染度検査での指標を提案できるようにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) 日本歯周病学会と日本口腔インプラント学会、さらには日本口腔検査学会と連携して、関連する学会員を中心に、口腔インプラント治療前から長期に渡るメンテナンスに至るまで、通常行われている臨床的・画像的な検査に加えて、歯周病原細菌の感染度を調べて、口腔インプラント治療後の経過を追うというコホート研究の立ち上げを検討した。

2) 研究代表者の研究機関において、すでに

実施された口腔インプラント治療症例をもとに、通常行われている口腔インプラント治療前の検査（歯周病検査、補綴前検査、画像検査）に加えて、指尖血漿を用いた歯周病原細菌の感染度検査を行う計画を作成した。この案を元にパイロット研究を開始する研究者の研究計画の作成を支援した。

3) 口腔細菌叢の変化を包括的に把握するために、適用が容易な分子生物学的手法を用いて、視覚的に細菌叢の変化を把握する方法を検討した。同時に、歯周炎に関与する細菌の代表としての *Porphyromonas gingivalis* の生体への影響を、IgG抗体価との関係から検討する研究も実施した。

4. 研究成果

1) 日本歯周病学会と日本口腔インプラント学会の関係者間において、10年間を目指したコホート研究案を検討した。基本的な方針は両者間で合意を得た。しかし、長期にわたる観察研究であれば、データ管理と倫理性、観察項目の調整、さらには研究経費の継続性の問題点が表出した。特に、観察項目に関して、既存の観念の限界と、それを超越した新観念の導入に関する合意は、それぞれの学会関係者間においてさえ得ることが困難と思われた。一方、日本口腔検査学会では、既存観念の限界を超越する新検査の導入には積極的であった。

2) 上記の状況から、小規模のパイロット研究においてコホート研究へ新規の観念を導入することによって、新規観念の実証性を示すことを考えた。そこで、若手研究者との研究交流を進めた。若手研究者の研究計画案作成への支援を行い、学内倫理委員会で承認を得た。しかし実施に際して、学内での口腔インプラント治療を行っている診療科との間の調整が大変であることがわかった。この背景にあるものは、前述の学会間の共同研究を進める上で、相当に配慮するものであると考えられた。

3) 臨床研究の進展に時間がかかる一方で、臨床研究の際に口腔感染の程度を、特定の歯周病原細菌（特徴的で共通性の高い *P. gingivalis*）に限らず、細菌叢全般の動きを一目で把握できる検査方法を検討した。その結果、各種細菌DNA量の比率をほぼ均等にすするDNA normalization法の応用に成功した。そして各種細菌DNAの存在を、当該細菌量が少ない場合であってもPCR法でDNAを増幅して、制限酵素でDNAを切断後に電気泳動するTRFLP法によって、当該細菌DNAの存在を検出することができた。

さらに、*P. gingivalis* やこれまで注目さ

れていなかった古細菌に関して、検査・検出法の工夫や特徴的な生体反応の理解を押し進めた。特に、*P. gingivalis*の菌体成分が口腔粘膜上皮や体液性免疫応答へ与える影響の一端を明らかにした。一方で、一部の古細菌では、口腔細菌感染の際には、IgG抗体量が増加して、歯周病や全身的な他の疾患との関連性がある可能性を示した。

- 4) 以上の研究から、歯周病原細菌の感染と口腔インプラントの安全性に関するコホート研究を長期にわたって実施する際に、解決すべき問題点が判明した。さらに、観察研究の新観点としての検査項目の候補を示すことができた。今後は、これらの成果を元に、口腔インプラントの安全性を向上させるための因子として、口腔感染の検査方法を策定するために、関連学会間での共同研究を実施することになる。

今回の研究の実施にあたり、口腔インプラントの安全性のための観点が複数に大別されるので、歯科医療・歯学研究者の間で意見調整を行うことが困難であることがわかった。しかし、このことが口腔インプラントの評価が分かれる原因の一つではないかと考えられた。特に、口腔インプラント治療の際に、インプラントを植立する者、上部構造を製作して装着する者、さらには口腔インプラント治療が必要となった原疾患を治療・管理する者の間で、評価の観点が分かれていたのである。これらのギャップを埋める機会に本研究は資したと考える。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

1. Nakao R, Takashiba S, Kosono S, Yoshida M, Watanabe H, Ohnishi M, Senpuku H. Effect of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles on gingipain-mediated detachment of cultured oral epithelial cells and immune responses. *Microbes Infect.* 査読有, 2014 Jan;16(1):6-16. doi: 10.1016/j.micinf.2013.10.005.
2. Hirai K, Maeda H, Omori K, Yamamoto T, Koeguchi S, Takashiba S. Serum antibody response to group II chaperonin from *Methanobrevibacter oralis* and human chaperonin CCT. *Pathog Dis.* 査読有, 2013 Jun;68(1):12-9. doi: 10.1111/2049-632X.12041.

[学会発表](計 9 件)

1. 松永一幸, 工藤値英子, 河田有祐, 前田博史, 高柴正悟. DNA normalization を用いた高感度な細菌叢解析法の検討. 第 34 回 岡山歯学会総会・学術集会. 2013 年 10 月 27 日. 岡山市.
2. 松永一幸, 工藤値英子, 河田有祐, 前田博史, 高柴正悟. DNA normalization を用いた細菌叢解析法確立のための Pilot study. 第 6 回 日本口腔検査学会総会・学術大会. 2013 年 09 月 15 日. 鶴見.
3. 松永一幸, 工藤値英子, 河田有祐, 前田博史, 高柴正悟. T-RFLP 法による高感度な細菌叢解析法確立のための Pilot Study. 日本歯科保存学会 2013 年度春季学術大会. 2013 年 06 月 27 日. 福岡.
4. 平井公人, 前田博史, 山城圭介, 大森一弘, 峯柴淳二, 山本直史, 苔口進, 高柴正悟. *Methanobrevibacter oralis* およびヒトのグループ II シャペロニンに対する免疫応答の解析. 第 56 回 春季日本歯周病学会学術大会 2013 年 5 月 31 日. 東京.
5. 工藤値英子, 峯柴淳二, 畑中加珠, 高木 慎, 飯田征二, 前田博史, 高柴正悟. 歯周病原細菌感染度を指標に用いた口腔インプラント施術前後の 10 年間の追跡調査研究の提案. 第 33 回 岡山歯学会総会・学術集会, 2012 年 11 月 25 日. 岡山市.
6. 工藤値英子, 畑中加珠, 前田博史, 高柴正悟. 歯周病原細菌感染度を指標に用いた口腔インプラント施術前後 10 年間の追跡調査研究の提案. 第 55 回 日本歯周病学会 秋季学術大会. 2012 年 09 月 22 日. つくば市.
7. 工藤値英子, 畑中加珠, 前田博史, 高柴正悟. インプラント周囲炎予防のための細菌学的検査による評価基準設定を視野に入れた長期コホート研究の提案. 第 5 回 日本口腔検査学会 総会・学術大会. 2012 年 08 月 25 日. 東京.

[図書](計 0 件)

該当なし

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

該当なし

取得状況(計 0 件)

該当なし

〔その他〕

該当なし

6．研究組織

(1)研究代表者

高柴正悟 (TAKASHIBA SHOGO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号： 50226768

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし