

## 令和元年度 8020 公募研究報告書抄録(採択番号 19-5-14)

研究課題：歯周病オーダーメイド予防のための歯周病リスク因子の網羅的解析

研究者名：外山 直樹<sup>1)</sup>、江國 大輔<sup>1)</sup>、松井 大輔<sup>2)</sup>、小山 晃英<sup>2)</sup>、森田 学<sup>1)</sup>

所属：<sup>1)</sup> 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科予防歯科学分野

<sup>2)</sup> 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学

### 【目的】

これまで歯周病と遺伝子、口腔細菌叢の網羅的解析を用いた検討はなされていない。そこで、本研究の目的は遺伝子、口腔細菌叢および歯周病との関連を網羅的に検討することとした。

### 【方法】

日本多施設共同コホート研究(Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study, J-MICC Study)の第二次調査(2013~2017年)参加者を調査対象とした。対象者には口腔内診査、自己記入式質問票調査、身長および体重測定を行い、同時に唾液、血液を採取した。分析対象者は傾向スコアマッチング法を用いて選択し、歯周病群および健常群それぞれ11名を割り当てた。唾液サンプルを用いて、口腔内細菌叢のメタゲノム解析を行った。Single nucleotide polymorphism(SNP)はJ-MICC studyで実施されたゲノムワイド研究(GWAS)データから抽出した。細菌叢の多様性を分析するために、 $\alpha$ 多様性はShannon指数、Simpson指数、Chao1、Abundance-based Coverage Estimatorを用いて検討した。 $\beta$ 多様性はweightedおよびunweighted UniFrac distanceを用いた主座標分析(Principal Coordinate Analysis, PCoA)で評価した。さらにAdonisとAnosimを用いて類似性を検討した。分散の違いはPermdisp2を用いて検討した。歯周病群および健常群それぞれに豊富なOperational taxonomic unitをLinear discriminant analysis (LDA) effect size法を用いて評価した。LDAスコア2.0以上の菌種について、マンホイットニーのU検定を用いて分析した。歯周病群と健常群のSNP発現を比較するためにカイ二乗検定を行った。有意水準は5%に設定した。

### 【結果】

次世代シーケンサーによって、12門、23綱、36目、58科、112属、349種を同定し、種レベルで分析を行った。 $\alpha$ 多様性およびweighted Unifrac distanceを用いたPCoAに有意な差はなかった。一方、unweightedの場合、AnosimとAdonisに有意な差があり(Anosim,  $p=0.004$ ; Adonis,  $p=0.006$ )、Permdisp2に有意な差がなかった( $p=0.589$ )。この結果は、歯周病群と健常群ではまれな系統に違いがあることが示唆している。また、歯周病群は26種、健常群は10種がLDAスコア2.0以上であった。マンホイットニーのU検定の結果、25種において有意な差を認めた。25種のうち、まれな系統であった*Actinomyces cardiffensis*、*Olsenella uli*、*Porphyromonas gingivalis*、*Prevotella marshii*、*Prevotella sp. oral taxon 526*、*Mycoplasma faucium*、*Anaeroglobus geminatus*、*Desulfobulbus sp. oral taxon 041*は歯周病群で有意に検出された。SNP発現の割合を比較した結果、歯周病グループはGLT6D1遺伝子(rs1537415)のGG型の割合が有意に多かった( $p=0.035$ )。

### 【結論】

唾液中の細菌叢における*Actinomyces cardiffensis*、*Olsenella uli*、*Porphyromonas gingivalis*、*Prevotella marshii*、*Prevotella sp. oral taxon 526*、*Mycoplasma faucium*、*Anaeroglobus geminatus*、*Desulfobulbus sp. oral taxon 041*、および遺伝子多型におけるrs1537415のG対立遺伝子発現と歯周病との関連が示唆された。