

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 市川 優  
学位 博士(歯学)  
学位記番号 新大院博(歯)第498号  
学位授与の日付 令和4年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 Low Salivary IgA Level against Pac(361-386) as a Risk Factor for Root Caries in Older Adults  
(高齢者における唾液中抗 Pac(361-386)IgA 抗体の根面う蝕発生リスク因子としての検討)  
論文審査委員 主査 教授 野村 由一郎  
副査 教授 小川 祐司  
副査 教授 濃野 要

### 『博士論文の要旨』

学位申請者：市川 優氏より提出のあった主論文(英文)の要旨(和訳)は、以下の通りである。

### 【背景および目的】

近年、世界的に平均寿命の延伸がみられる一方で喪失歯数は減少し、う蝕の有病率上昇が予測されている。特に高齢者では残存歯数の増加による根面う蝕の増加が懸念されている。根面象牙質の臨界pHはエナメル質よりも高く、歯冠う蝕の低リスク者であっても根面う蝕は容易に発生し得る。また、根面う蝕は治療が困難なケースが多く、修復治療は予後不良となりやすい。そのため、根面う蝕は発生の予防が不可欠であり、リスク評価が重要となる。根面う蝕の発生初期にはミュータンスレンサ球菌(MS)、乳酸桿菌、ピフィズス菌、アクチノマイセス属が関与し、その中でもMSは根面う蝕の微生物叢の3分の1を占めるという報告があり、根面う蝕初期において大きな役割を果たしていることが示唆されている。*Streptococcus mutans*は歯面への初期付着に関わる表層タンパク質抗原Pacを有し、PacのA領域には特に抗原性の高いアミノ酸残基Pac(361-386)が含まれている。この部分に対する唾液中抗Pac(361-386)IgA抗体(PPA)が高値の者は唾液中MS菌数が有意に少ないという報告があり、根面う蝕の発生に関連している可能性が考えられる。そこで、本研究は高齢者におけるPPAの根面う蝕発生のリスク因子としての可能性について検討することを目的とした。

### 【材料と方法】

対象者は新潟市在住の76歳の高齢者389名(男性210名、女性179名)である。ベースライン調査として口腔内診査と唾液検体の採取を行い、1年後に追跡調査として口腔内診査を行った。口腔内診査では、未処置と処置済のう歯数と根面露出歯数を記録した。歯冠う蝕と根面う蝕は区別して記録し、根面う蝕の合計を根面DFT、歯冠もしくは歯根にう蝕がある歯の合計をDFTとして定義した。唾液検体として、パラフィンワックスを3分間噛んで得られた刺激唾液を用い、PPA、MS菌数(log CFU/swab)、唾液流量を測定した。PPAはELISA法を用いて測定し、PPAが第一四分位以下の者をPPA低値群として扱った。1年後の根面DFT増加の有無と各変数の関連はカイ二乗検定、Mann-whitneyのU検定を用いて分析した。根面DFT増加の有無を目的変数、PPA、性別、根面露出歯数、DFT、MS菌数、唾液流量を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い、根面う蝕発生に対するPPA低値のリスクを評価した。すべての統計解析で有意水準は5%に設定した。

### 【結果および考察】

ベースライン調査に参加した389名から追跡調査に参加しなかった者、根面露出歯のない者、データ

に欠損のある者を除き、307名(男性163名、女性144名)が解析対象となった。ベースライン時に根面う蝕が認められたのは244名(79.5%)、根面DFTの平均は $3.77 \pm 3.66$ であり、追跡調査時に根面DFTの増加したのは112名(36.5%)であった。1年後に根面DFTが増加した群ではPPA低値の者が有意に多く認められた( $P=0.020$ )。ロジスティック回帰分析の結果においても、PPA低値は1年後の根面DFT増加と有意な関連を認め、そのオッズ比は1.88(95%信頼区間:1.09-3.25)であった。PPAの低値は高齢者における根面う蝕発生のリスク因子であることが示唆された。一方、本研究では根面DFT増加とMS菌数には有意な関連が認められなかった。一般に唾液中の細菌数には日内変動があることが知られており、このことが今回の結果に関係していると考えられる。PPAは細菌数の測定に比べて検体を採取する時間の影響を受けにくいと考えられ、PPAの測定は根面う蝕のリスク評価により有効である可能性がある。

#### 【結論】

本研究により、唾液中抗PAc(361-386)IgA抗体の低値と根面う蝕発生は強く関連していることが明らかとなり、唾液中抗PAc(361-386)IgAの低値は、高齢者における根面う蝕の発生のリスク因子であることが示唆された。

#### 『審査結果の要旨』

学位申請者市川 優 氏より提出された主論文をもとに、小川教授は令和2年2月15日に、濃野教授は令和2年2月17日午後、野村は令和2年2月17日午前各々諮問を実施した。口頭ならびに後日文章にて適切かつ十分な回答を得たので合格と判定いたしました。これらより主論文の成果は新潟大学博士(歯学)の学位に相応しいと評価した。

日本歯科保存学会は2021年に『う蝕予防管理』の認定歯科衛生士制度を日本歯科衛生士会と共同設立し、他方でAlliance for a Cavity Free future(ACFF)は、SDGsの一つに“2026年以降に生まれる世界中の全ての子供は、生涯う蝕なしにする”という目標を掲げた。日本と世界のう蝕治療が予防管理型に変貌を遂げようとしている中、高齢者の根面う蝕のリスク評価ツール、検査法は存在せず、現状では根面う蝕の早期発見・長期管理が困難な状況にあり、迅速・簡便で感度の高い検査法の開発が急務とされている。根面う蝕と強い相関がある細菌種として、Mutans streptococci、*Actinomyces naeslundii*、*Streptococcus sanguis*、*Streptococcus salivarius*、乳酸桿菌があるが、本研究では口腔細菌中コッホの3原則を唯一満たす、Mutans streptococci中の*Streptococcus mutans*を標的としており、選択基準は科学的根拠に準拠していた。特に、*S. mutans*のPAc抗原に対する唾液中のAAPに着目し、PPAのう蝕発生リスク因子の可能性を、他の種々のう蝕発生リスク因子とのロジスティック解析を用いて検索し、追跡調査中、PPA低値が、1年後の根面DFT増加と有意な相関を認めることを発見した。この事実は、AAPが高齢者の根面う蝕発生リスク因子の一つであることを示唆しており、臨床的には重要な意義がある。根面う蝕と強い相関が知られている*S. mutans*については、GTFやプロトンポンプ、GBP等バイオフィルムを標的とした特異抗原が注目視されていたが、簡便に採取できる唾液の特異抗体が標的となれば、迅速検査の臨床導入も容易で、チェアサイドで即日リスク診断が可能となる可能性もある。臨床的意義および独自性、新規性も申し分なく今後の研究の発展が大いに期待できる。

しかしながら、PPAについては、参考文献があまり見当たらず、他の因子と比較してどれほどの特異性と感度を有しているかは、生物学的に*in vitro*において今一度確認の必要があると思われる。特に、Mutans streptococciの中では、どのような立ち位置にあるかという事を正確に確認しておく必要がある。その点が不明瞭であれば、う蝕予防管理の臨床現場においては、今後発出される臨床データを誤認する可能性がある。

論文自体は、世界的にも認知されている雑誌であるKarger社のCaries Research: (IF=4.06)に投稿すべく準備中の論文であり、博士学位論文として、テーマに相応しい適切かつ十分な分量と形式を有しており、表現も適切で、明確かつ適切に記載されており何ら問題はないと評価を下した。

将来的に、高齢者の根面う蝕予防管理システムの設立には必須の検査ツール・アイテムが開発できる可能性を秘めた、準備段階の研究論文と考えられる。

以上