

次世代シーケンシングを用いた口腔疾患のある小児の口腔マイクロバイオームのマッピング：システマティックレビュー

原題：Mapping the oral microbiome in children with oral diseases using next-generation sequencing: a systematic review

著者：Marah Alsaid、Manikandan Ekambaram、Nicholas C K Heng、Noren Nor Hasmun。掲載誌：Journal of Oral Microbiology 2026; 18(1): 2723644。公開日：2026年9月10日。PMID：42730242。PMCID：PMC13564157。DOI：10.1080/20002297.2026.2723644。

翻訳日：2026年9月17日。収録範囲：抄録、要点、主文、全1表（61研究・610データセル）、全3図注、謝辞、資金・利益相反・データ利用の声明、著者情報。参考文献100件は原文書誌情報を保持する。原図、図内の文字・数値、別ファイルの補足資料は含まない。図3のBioRender画像も転載しない。

原著：© 2026 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group. 原著および本翻訳の利用条件：Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。出典の表示、ライセンスへのリンク、変更の明示が必要。本稿は日本語への翻訳という改変を加えた非公式AI翻訳であり、著者・出版社の承認や歯科医師による監修を受けたものではない。原著の許諾表示は、著者自身または著者の同意を得た者による受理済み原稿のリポジトリ掲載も認めている。

原著：<https://doi.org/10.1080/20002297.2026.2723644>。確認した原文XML：<https://www.ebi.ac.uk/europepmc/webservices/rest/PMC13564157/fullTextXML>。

読解上の注意：本レビューは主として観察研究に基づく叙述的統合であり、メタアナリシスも正式なGRADE評価も実施していない。細菌群集との関連は原因・診断精度・治療効果を確定するものではなく、報告された知見を個別患者への診断・治療指示として用いることはできない。

原著の不一致と翻訳上の扱い

訳注：適格基準は0-18歳、結果本文の年齢下限は約3か月とされるが、表1には2か月（Blostein）、17-19歳（Eriksson）、8-22歳（Jiang）、10-22歳（Starr）の記載がある。いずれも原著の値を保持し、対象を再分類・除外していない。

訳注：本文の年齢層別研究数は28件・24件・8件で、合計は60件となり、採用研究数61件と一致しない。分類を補完していない。

訳注：表1のZhang, Y. Fang, J.らの標本数は217、内訳はSECC 95・対照132と記載され、内訳の合計227と一致しない。原著の数値をそのまま掲載する。

訳注：表1のLi, Y.ら[50]では標本数221、群内訳85・26、検体内訳は唾液111・プラーク110である。人数と検体数の関係には曖昧さがあり、221を人数と断定せず、原著の区別を超えて補正していない。

訳注：原著の表脚注はCPをCleft palate（口蓋裂）と定義する一方、本文とLiu, M.ら[34]の文脈ではcerebral palsy（脳性麻痺）を指す。表脚注の定義と本文の訳を保持し、表中CPは略語のままとした。

訳注：表1のVeillonella parvulamarkers、Lautropia mirabilisClear、Pesudopropionibacteriuminなどの不自然な綴り・連結、HOMID、OUT、BS・BTSなどの表記は原文に基づく。推測で菌名・略語を修正していない。

訳注：解析方法の段落は原文がfor classification orで途切れている。該当箇所に注記し、欠落した目的を補っていない。

訳注：方法のソフトウェア等の引用番号[84]・[85]・[86]などには参照先との対応に疑義があるが、本文の番号と参考文献の配列を原著どおり保持し、別文献へ差し替えていない。

著者・所属・役割

所属a：ニュージーランド、ダニーデン、オタゴ大学歯学部Sir John Walsh Research Institute。所属b：ヨルダン、アンマン、Applied Science Private University歯学部。Marah Alsaiedはa・b、他の3著者はaに所属する。
責任著者：Noren Nor Hasmun（noren.hasmun@otago.ac.nz）、所属a。

Marah Alsaied：研究構想、データ整理、資金獲得、調査、方法論、研究管理、可視化、初稿執筆、原稿のレビュー・編集。

Manikandan Ekambaram：研究構想、資金獲得、方法論、監督、原稿のレビュー・編集。

Nicholas C K Heng：研究構想、資金獲得、方法論、監督、原稿のレビュー・編集。

Noren Nor Hasmun：研究構想、データ整理、資金獲得、調査、方法論、研究管理、監督、可視化、初稿執筆、原稿のレビュー・編集。

抄録

背景

口腔マイクロバイームは、小児の口腔の健康と疾患に不可欠な要素である。次世代DNAシーケンシング（NGS）技術により、培養に依存せず微生物群集を解析できるようになったが、方法と対象集団の異質性により、知見はなお一致していない。

目的

本レビューは、口腔疾患のある小児・青年と健康な対照群の口腔マイクロバイームを比較した、NGSに基づくエビデンスを統合した。

研究方法

研究計画をPROSPEROに登録した（CRD42025618407）。PubMed、Medline、Embase、Scopus、Web of Scienceで、査読済み研究（2015-2025年）を検索した。16S rRNA遺伝子シーケンシングを用い、口腔疾患のある0-18歳の小児・青年と健康な対照群を比較した研究を適格とした。2人のレビュー担当者が独立して研究の選択、データ抽出、妥当性の確認されたツールによるバイアスリスク評価を行った。異質性があるため、知見は記述的に統合した。

結果

4,767件の記録から61研究を採用した。大半は多様な集団と疾患を対象とする横断研究であった。群集組成の違いは、疾患の段階や採取部位によって変動する α 多様性の変化より一貫していた。嫌気性で代謝活性の高い群集への移行が観察された。う蝕は酸産生性の属・種と一貫して関連し、歯のフッ素症、口臭、歯肉炎では、タンパク質分解性、硫黄代謝性、嫌気性の細菌が関わる機能的変化が示された。

結論

小児の口腔疾患は、一様な多様性の変化よりも、疾患と生息部位に特異的な群集組成の変化と強く関連している。

キーワード：口腔マイクロバイオーム、次世代シーケンシング、16S rRNA遺伝子、口腔疾患、小児、システムティックレビュー。

主要メッセージ

各研究では、口腔の疾患および健康に関連する微生物バイオマーカーが一貫して同定された。

う蝕関連の分類群：Streptococcus mutans、Scardovia wiggsiae、Lactobacillus salivarius、Prevotella histicola、Selenomonas spp.、Veillonella spp.、Porphyromonas spp.、Mogibacterium属、Actinomyces graevenitzi。

健康関連の分類群：Neisseria subflava、Haemophilus parainfluenzae、Rothia dentocariosa、Fusobacterium periodonticum、Capnocytophaga spp.、Lautropia属、Corynebacterium matruchotii。その他の関連として、フッ素症におけるKingella denitrificansとGemella sanguinis、口臭におけるLeptotrichia wadeiとPeptostreptococcus stomatis、介入後の健康な口腔表面におけるStreptococcus gordoniiとStreptococcus australisが挙げられた。

機能解析（KEGG経路やWGSなど）では、う蝕群で糖質代謝と酸産生に関わる遺伝子の増加が示された。

緒言

ヒトの口腔には、体内で最も多様な微生物群集の一つが存在し、700種を超える細菌が口腔と全身の健康に重要な役割を果たす[1,2]。これらの群集は口腔の恒常性維持に不可欠で、免疫調節、代謝活動、バリア機能を通じて全身の健康にも影響する[3,4]。小児の口腔マイクロバイオームは特に動的に変化する。歯の萌出、歯列の移行、食習慣の変化、免疫系の成熟に伴い生態学的な生息環境が急速に変わり、微生物の定着と遷移が形作られる[5]。幼少期の口腔微生物群集は安定性が低く、環境からの圧力に敏感であるため、成人とは異なる変化の経路をたどりうる[6]。健康な状態では、この生態系は動的でありながら安定した均衡を保ち、正常な口腔機能を支え、免疫調節と代謝活動を通じて全身の健康に寄与する。この均衡の乱れである「ディスバイオーシス」は、う蝕、歯肉炎、エナメル質の形成異常など、一般的な疾患への感受性を形作る中心的要素と考えられている[7-9]。そのため口腔疾患の概念は、病原体を中心とするモデルから、食事、pH、炎症、宿主免疫などの環境圧によって群集の組成、相互作用、機能が変わる生態学的枠組みへ移行している[9]。幼少期の口腔マイクロバイオームは、これらの疾患の発症・進行を反映するだけでなく、促進する可能性も示唆される[4,10]。

従来の口腔マイクロバイオーム研究は、培養法や標的を絞った分子解析に大きく依存しており、微生物群集全体の複雑さと多様性を捉えるには限界があった[3]。次世代DNAシーケンシング (NGS)、特に「標準的な指標」とされる16S rRNA遺伝子のハイスループット解析の登場により、細菌群集を培養に依存せず包括的に把握できるようになり、口腔マイクロバイオーム研究は大きく変化した。常在性と病原性の両分類群を同定し、小児の口腔の健康や疾患に関連する、従来認識されなかった群集組成の変化を明らかにすることが可能となった[3,11]。

こうした進歩にもかかわらず、小児の口腔マイクロバイオームの理解には重要な不足が残る。公表研究は採取方法、シーケンス機器、バイオインフォマティクスの処理手順、解析方法が大きく異なり、知見が一致せず、研究間の直接比較が難しい[12]。さらに多くの研究は成人を対象とし、口腔環境や疾患リスクの異なる小児については研究が不十分である[13]。著者らの知る限り、広範な口腔の状態を扱い、小児の口腔マイクロバイオームのNGS研究に特化した包括的な統合は不足している。その結果、臨床家と研究者は、健康時の群集構造、疾患時の適応と再編、方法の選択が結果に与える影響、主要な科学的エビデンスの不足について、小児に特化した明確な全体像を得られていない。

そこで本システマティックレビューは、口腔疾患に関連する小児の口腔マイクロバイオームのNGS研究を統合することを目的とした。具体的には、(1) 採用研究の特徴と方法を記述する、(2) 多様な疾患状況にわたる微生物と機能のパターンを統合する、(3) エビデンスの一貫性とバイアスリスクを評価する、(4) 今後の研究の優先課題を特定することである。利用可能なエビデンスを系統的に整理し、小児の口腔保健における臨床実践と今後の研究の双方に役立てることを目指した。

材料と方法

研究計画と登録

本システマティックレビューは、PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 指針に従って実施した[14]。研究計画はPROSPEROに事前登録した (登録ID : CRD42025618407) 。

適格基準

適格基準はPICOの枠組みを用い、登録済み計画で事前に規定した。2015年以降に英語で公表された査読済み原著研究のうち、0-18歳のヒトを対象とし、NGS、具体的には16S rRNA遺伝子シーケンシングで口腔マイクロバイオームを調べたものを適格とした。1つ以上の口腔疾患を扱い、健康な小児対照群を含み、採取、シーケンシング、解析の方法が明確に記載されていることを求めた。成人のみの研究、動物またはin vitroモデル、16S rRNAのNGS以外の方法を用いた研究、適切な小児対照群がない研究、方法の記載が不十分な研究は除外した。レビュー、学会抄録、論説、未公表原稿も除外した。

情報源と検索方法

PubMed、MEDLINE、EMBASE、Scopus、Web of Scienceを系統的に検索した。追加研究を見つけるため、採用論文と関連レビューの参考文献一覧も確認した。検索方法はオタゴ大学の専門司書と協力して作成・改良した。最終データベース検索日は2026年1月22日であった。検索語にはMeSHと各データベースに合わせたキーワードを組み合わせた。「oral microbiome」「oral microbiota」「oral bacteria」「next-generation sequencing」「16S rRNA」「metagenomics」を使用した。再現可能な完全な検索式は補足資料に示されている。

研究の選択

2人の担当者 (MAS、NNH) がRayyanオンラインアプリケーションを用い、タイトルと抄録を独立して審査した[15]。候補研究は事前基準に照らして全文を独立評価した。機械学習による優先順位付けや自動除外の機能は使用しなかった。不一致は協議と合意で解決した。選択過程と除外理由をPRISMAフロー図 (図1) に示す。

図1．研究選択のPRISMAフロー図。取得、審査、最終採用に至る研究の選択過程を示す。

データ抽出

2人の担当者 (MAS、NNH) が標準化した抽出フォームを独立して使用した。抽出情報は、研究識別情報 (著者、公表年、国、研究デザイン、標本数)、参加者の特徴 (年齢範囲、健康・疾患状態、比較群)、検体と採取方法、NGS法 (標的領域、機器)、バイオインフォマティクスの処理手順 (主な配列処理方法、分類データベース)、群集組成の結果 (優占する門・属、存在量が異なる分類群)、多様性指標 (α 多様性指標、 β 多様性の尺度) であった。同じコホートから複数の論文が報告されていた場合、重複を避けるためデータを統合した。欠落・不明確な情報は「報告なし」と記録し、推測で補わなかった。利用可能な場合には関連の方向と統計学的有意性も含め、原著者の報告に従って記述的に抽出・統合し、定量的統合は行わなかった。

バイアスリスクの評価

方法論的な質とバイアスリスクは、2人の担当者 (MAS、NNH) が独立して評価した。ランダム化比較試験には改訂Cochraneバイアスリスク評価ツール (RoB 2) を用いた[16]。観察研究と非ランダム化研究には、横断研究・コホート研究など各デザインに対応するJoanna Briggs Institute (JBI) の批判的吟味チェックリストを用いた。非ランダム化介入研究にはJBIの準実験デザイン用チェックリストを使用した[17]。不一致は協議と合意で解決した。全体のリスクを「低リスク」「懸念あり」「高リスク」に分類し、robvisツールで可視化した[18]。評価は結果の解釈に用いたが、除外基準にはしなかった。

主に報告された評価項目は、微生物群集組成、 α 多様性指標 (Shannon多様性、Chao1の種の豊富さ、Simpson指数、Faithの系統的多様性など)、 β 多様性指標 (Bray-Curtis非類似度、重み付き・重みなしUniFrac距離など)、比較群間で存在量が異なる分類群であった。

データの統合

臨床面と方法面の異質性が大きいため、記述的な統合を行った。研究を口腔疾患別に分け、主要な特徴と結果を表にまとめ、群集組成、 α 多様性、 β 多様性、疾患関連分類群を中心に記述した。比較可能性を高めるため、分類学的知見は主に門・属レベルで比較した。研究間で評価尺度と解析方法を十分に比較できなかったため、定量的メタ解析は行わなかった。

報告バイアスとエビデンスの確実性

各研究の結果報告の完全性と一貫性を検討し、報告バイアスとエビデンスの確実性を質的に評価した。異質性の高い観察的マイクロバイオーム研究が大半を占め、記述的に統合したため、有意義な定量評価はできなかった。そのため、報告バイアスの定量評価や正式な確実性の格付け (ファンネルプロットやGRADE法など) は実施しなかった。

結果

検索と選択の過程

データベース検索で計4,767件を同定した (Embase : 421、Medline : 365、PubMed : 796、Scopus : 2,383、Web of Science : 802)。重複1,578件を除き、3,189件を審査した。タイトル・抄録審査で2,861件を除外し、手検索からの1報を含む328報を全文評価した。入手できなかった報告はなかった。全文審査では264報を除外した。理由は、対照群なし ($n = 38$)、口腔疾患ではない ($n = 176$)、16S rRNA法を用いていない ($n = 29$)、その他 (年齢範囲外、レビュー、プロトコル、口腔以外の検体 ; $n = 21$) であった。64報が採用可能と判断された。同じコホートを扱うDe Jesusらの3報[19-21]を1つに、Wangらの2報[22,23]を1つに統合し、最終的に61研究を質的統合に含めた (図1)。

採用研究の特徴

採用した61研究の特徴を以下に要約し、表1に詳述する。横断研究が大半 ($n = 46$) を占め[24-69]、縦断コホート研究が続いた ($n = 11$) [7,9,70-78]。介入デザインは少なく、ランダム化比較試験1件[79]と非ランダム化介入研究2件[80,81]であり、ほかに混合観察デザインの研究1件があった[82]。

表1．採用した小児口腔マイクロバイーム研究

表1．16S rRNA遺伝子シーケンシングを用いて口腔の状態と細菌群集組成との関連を調べた小児口腔マイクロバイーム研究の概要。研究デザインと対象集団の特性、口腔の状態と検体の種類、シーケンシング領域とプラットフォーム、バイオインフォマティクス・パイプライン（一次処理ワークフロー、分類データベース、該当する場合は機能予測ツール）、報告された群間差を伴う多様性指標、ならびに原著者の記載に基づき対照群に比べて疾患・状態群で増加または減少した分類群を示す。

表1 / 分割 1・全3（識別列を再掲）

著者	研究デザイン・国	標本数（群）；年齢範囲	口腔の状態	検体の種類
Alia-García, E. et al [41]	横断研究, スペイン	42; 4-12 歳	う蝕 (ECC)	非刺激唾液
Blostein, F. et al [73]	縦断コホート研究, 米国	189 (99 ECC, 90 対照); 2 か月-5 歳	う蝕 (ECC)	非刺激唾液
Blufstein, A. et al [57]	横断研究, オーストラリア	46 (24 歯肉炎, 22 対照); 7-12 歳	歯肉炎	非刺激唾液
Chen, L. et al [29]	横断研究, 中国	20; 3-5 歳	EBS	歯肉縁上プラーク
Chen, T. et al [37]	横断研究, 中国	13 (8 う蝕, 5 対照); 6-18 歳	う蝕	刺激唾液 + 中咽頭スワブ
Chen, W. et al [69]	横断研究, 中国	80 (40 う蝕, 40 対照); 6-8 歳	う蝕	非刺激唾液および歯肉縁上プラーク
Chen, Y. et al [28]	横断研究, 中国	50 (17 SECC, 15 EBS, 18 対照); 2-6 歳	う蝕, EBS	歯肉縁上プラーク
Cherkasov, S. et al [53]	横断研究, ロシア	18 (う蝕なしの喘息8、う蝕ありの喘息10) ； 3-6歳	う蝕を伴う / 伴わない 気管支喘息	歯肉縁上プラーク
de Jesus, V. et al. [65]	横断研究, カナダ	176 (88 S-ECC, 88 対照); 2-6 歳	う蝕 (S-ECC)	歯肉縁上プラーク、非刺激唾液（2021年のみ）
Dinis, M. et al [52]	横断研究, 米国	47; 4-14 歳	う蝕	非刺激唾液
Dzidic, M. et al [9]	縦断コホート研究, スウェーデン	90; 3 か月-9 歳	う蝕	非刺激唾液および刺激唾液
Eriksen, C. et al [72]	縦断コホート研究, スウェーデン	260; 2-5 歳	う蝕	非刺激唾液
Eriksson, L. et al [77]	縦断コホート研究, スウェーデン	63 (37 う蝕, 26 対照); 17-19 歳	う蝕	刺激唾液、歯肉縁上プラーク
Funahashi, K. et al [35]	横断研究, 日本	10 (6 CLP, 4 対照); 7-15 歳	CLP (う蝕あり / なし)	歯肉縁上プラーク
Grier, A. et al [76]	縦断コホート研究, 米国	小児56 (ECCを発症36、う蝕なしを維持20) ； 1-5歳	う蝕 (ECC)	非刺激唾液（唾液177検体）
Han, R. et al [58]	横断研究, 中国	136 (93 ECC, 43 対照); 3-6 歳	う蝕 (ECC), 鉄欠乏性貧血 (IDA), EBS	非刺激唾液
Hurley, E. et al [30]	横断研究, アイルランド	138 (68 S-ECC, 70 対照) < 5 歳	う蝕 (S-ECC)	非刺激唾液（全員）、深部象牙質病変検体（S-ECC群）

著者	研究デザイン・国	標本数 (群) ; 年齢範囲	口腔の状態	検体の種類
Jiang, W. et al [40].	横断研究, 中国	58; 8-22 歳	CLP	非刺激唾液
Jung, M. et al [26]	横断研究, ドイツ	64 (29 MIH, 35 対照); 7-17 歳	MIH	歯肉縁上プラーク
Karched, M. et al [27]	横断研究, クウェート	40 (20 活動性う蝕, 20 対照) ; 7-9 歳	う蝕	歯肉縁上プラーク
Kasimoglu, Y. et al [54]	横断研究, トルコ	198 (双生児99組 : MZ 49組、DZ 50組) ; 3-15歳	う蝕	刺激唾液
Kim, B.-S. et al [70]	縦断コホート研究, 韓国	24 (12 象牙質う蝕, 12 対照) ; 6-13 歳	う蝕	刺激唾液
Lee, E. et al [44]	横断研究, 韓国	120 (う蝕30、対照30) ; 3-6歳 ; (う蝕30、対照30) 、6-12歳	う蝕	非刺激唾液、歯肉縁上プラーク
Li, K. et al [67]	横断研究, 中国	60 (30 SECC, 30 対照); 3-6 歳	う蝕 (S-ECC)	非刺激唾液
Li, Y. et al [63]	横断研究, 中国	25 (10 EBS, 15 対照); 4-5 歳	EBS	唾液、歯肉縁上プラーク
Li, Y. et al [50]	横断研究, 中国	221 (EBS / う蝕85、対照26) ; 記載なし (乳歯列)	う蝕, EBS	歯肉縁上プラーク、唾液 (唾液111検体、プラーク110検体)
Lin, X. et al [31]	横断研究, 中国	90; 3-5 歳	う蝕 (S-ECC)	非刺激唾液
Liu, L. et al [74]	縦断コホート研究, 中国	28; 8-16 歳	CLP (術後炎症をアウトカムとする)	非刺激唾液 (前後のデータ56検体)
Liu, M. et al [34]	横断研究, 中国	78 (CP 55、非CP 23) ; 6-14歳	う蝕 (CPあり / なし)	歯肉縁上プラーク
Luo, S. et al [38]	横断研究, 中国	46; 9-18 歳	歯のフッ素症	歯肉縁上プラーク
Manning, S. et al [47]	横断研究, タイ	177; 3 歳	う蝕 (ECC)	刺激唾液
Manzoor, M. et al [36]	横断研究, フィンランド	617 (208 う蝕, 409 対照); 9-12 歳	う蝕	非刺激唾液
Nagai, N. et al [46]	横断研究, 日本	16; 1-12 歳	う蝕	歯肉縁上プラーク (32 検体)
Nomura, Y. et al [51]	横断研究, ミャンマー	13; 9-13 歳	う蝕	歯肉縁上プラーク
Ortiz, S. et al [59]	横断研究, 米国	85 小児 (64 う蝕, 21 対照); 2-12 歳	う蝕	非刺激唾液
Paul, B. et al [43].	横断研究, 米国	20; 6-13 歳	う蝕 (SDF治療不成功)	唾液および歯肉縁上プラーク
Qudeimat, M. et al [33]	横断研究, クウェート	128 (64, う蝕, 64 対照); 6-9 歳	う蝕 (S-ECC)	歯肉縁上プラーク

著者	研究デザイン・国	標本数 (群) ; 年齢範囲	口腔の状態	検体の種類
Raksakmanut, R. et al [78]	縦断コホート研究, タイ	30 (白斑病変10、実質欠損のあるう蝕10 ; 対照10) ; 1-2歳	う蝕	非刺激唾液
Ren, W. et al [68]	横断研究, 中国	20 (10 口臭, 10 対照); 4-5歳	口臭	舌苔、刺激唾液 (最終解析19検体)
Ribeiro, A. et al [48]	横断研究, ブラジル	13 (46検体 : AWSL 24、健全22) ; 12歳	う蝕 (AWSL)	歯肉縁上プラーク
Richards, V. et al [75]	縦断コホート研究, 米国	55; 2-7 歳	う蝕	歯肉縁上プラーク
Roca, C. et al [56]	横断研究, 米国	88 (う蝕15、歯肉炎31 ; 一部重複 ; 対照37) ; 7-18歳	う蝕, 歯肉炎	唾液 (刺激、非刺激)
Simon-Soro, Á. et al [7]	縦断コホート研究, 英国 (スコットランド) ・スペイン	33 (う蝕14、う蝕を発症5、対照14) ; 4-5歳	う蝕	非刺激唾液
Skelly, E. et al [80]	介入研究 (非ランダム化) , オーストラリア	103 (介入69、無治療34) ; 7-14歳	う蝕	刺激唾液
Starr, J. et al [55]	横断研究, 米国	254 (HIV感染154、HIV曝露・非感染100) ; 10-22歳	う蝕, 歯周炎	歯肉縁下プラーク
Sulyanto, R. et al [81]	介入研究 (非ランダム化) , 米国	42 (SDF前後のプラーク16、SDF象牙質13、対照象牙質13) ; 平均年齢4.3歳	う蝕 (ECC)	歯肉縁上プラーク ; 象牙質
Tu, Y. et al [32].	横断研究, 中国	55 (15 ECC, 22 SECC, 18 対照); 平均年齢 45.1 ± 9.6 か月	う蝕 (S-ECC, ECC)	非刺激唾液
Wang, Q. et al [61].	横断研究, 中国	42 (軽度14、中等度 / 重度19、対照9) ; 12-14歳	歯のフッ素症	非刺激唾液
Wang, Y. et al. [22,23]	混合型観察研究, 中国	44 (21 S-ECC, 23 対照); 3-5 歳	う蝕 (S-ECC)	非刺激唾液
Wang, Y. et al [42]	横断研究, 中国	30, 2-4 歳	う蝕 (S-ECC)	歯肉縁上プラーク
Wirth, R. et al [45]	横断研究, ハンガリー	28; 15-18 歳	歯肉炎	歯肉縁上プラークおよび唾液
Wu, Y. et al [66]	横断研究, 中国	88 (44 広汎性う蝕, 44 対照) ; 2-5 歳	う蝕 (広汎性う蝕)	歯肉縁上プラーク
Yang, X. et al [39]	横断研究, 中国	30 (15 う蝕, 15 対照); 7-9歳	う蝕	歯肉縁上プラーク、非刺激唾液 (90検体 : 小児1人当たり3種類)
Yang, Z. et al [49]	横断研究, 中国	36 (18 う蝕が多い, 18 対照) ; 5 歳	う蝕	非刺激唾液
You, Y. et al [24]	横断研究, 中国	44 (GTあり25、対照19) ; 2-10歳	地図状舌 (GT)	舌スワブ (病変、正常粘膜、健常対照)
Zhang, D. et al [62].	横断研究, 日本	138 ; 6-7歳61、11-12歳77	う蝕	舌苔

著者	研究デザイン・国	標本数 (群) ; 年齢範囲	口腔の状態	検体の種類
Zhang, Q. et al [79]	ランダム化比較試験, 中国	41 (プロバイオティクス20、対照21) ; 3-6歳	早期小児う蝕 (ECC)	非刺激唾液および歯垢
Zhang, Y. Fang, J. et al [60]	横断研究, 中国	217 (95 SECC;132 対照); 2-6 歳	う蝕 (S-ECC)	歯肉縁上プラーク
Zhang, Y., Yu, R. et al [64]	横断研究, 中国	69 (21 EBS, 48 対照); 3-4 歳	EBS	プラークおよび非刺激唾液
Zhang, Y., Zhu, C. et al [71]	縦断コホート研究, 中国	20 (10 口臭, 10 対照); 3-4 歳	口臭	舌苔
Zheng, L. et al [25]	横断研究, 中国	38 (74検体) ; 3-6歳	う蝕, EBS	歯肉縁上プラーク

表1 / 分割 2・ 全3 (識別列を再掲)

著者	研究デザイン・国	16S領域・シーケンシング機器	解析パイプライン (一次処理 ; 分類データベース ; 機能解析ツール)	多様性指標 (報告があれば方向)
Alia-García, E. et al [41]	横断研究, スペイン	V3-V4; Illumina MiSeq	Galaxyを用いた独自ワークフロー; SILVA 119;	α : Shannon、Chao1 ; β : PCoA
Blostein, F. et al [73]	縦断コホート研究, 米国	V4; Illumina MiSeq	DADA2; HOMD v15.2	α : Shannon、Chao1 ; β : 群集クラスタリング法の使用を報告
Blufstein, A. et al [57]	横断研究, オーストリア	V3-V4; Illumina MiSeq	DADA2, SILVA v138.1	α : Chao1、Shannon (歯肉炎群で高値) ; β : Bray-Curtis (PCoA、PERMANOVAで有意差を報告)
Chen, L. et al [29]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina MiSeq	QIIME 1.9.1 (UPARSE); RDP Classifier; SILVA	α : Chao1、ACE、Simpson、Shannon ; β : 重みなし UniFracのPCoA
Chen, T. et al [37]	横断研究, 中国	V3; Illumina MiSeq	UPARSE v7.0.1001 (97% OTU), RDP Classifier, QIIME 1.8.0	α : Chao1、Shannon ; β : 重みなしUniFrac、UPGMA、PCA、PCoA (群間で分離)
Chen, W. et al [69]	横断研究, 中国	V1-V3; バイロシーケンシング; Roche 454 GS FLX+	Mothur v1.31.2, OTUクラスタリング (97%), SILVA 106, Proteome Discoverer 1.3, Mascot, GO解析	α : Chao、ACE、Shannon、Simpsonの各指数 ; Good's coverage ; β : Bray-CurtisのPCoA、ANOSIM、NMDS (群間で分離)
Chen, Y. et al [28]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina HiSeq	UPARSE (97%), QIIME, SILVA v132, Mothur, PICRUST	α : Shannon、Simpson、ACE、Chao1 (EBS群で豊富度高く、BSで多様性が最低) ; β : 重みなしUniFrac、NMDS、ANOSIM (群間で分離)
Cherkasov, S. et al [53]	横断研究, ロシア	V3-V4; Illumina MiSeq	PEAR, USEARCH, UCHIME, RDP, NCBI, QIIME2, MicrobiomeAnalyst	α : Good's coverage、Chao1、ACE ; β : Bray-Curtis非類似度、PCoA
de Jesus, V. et al. [65]	横断研究, カナダ	V4; Illumina MiSeq	QIIME2; Greengenes; PICRUST2	Shannon / Faith's PD / OTUの結果は混在 (プラークでのみ低下) ; Bray-Curtis / UniFrac ; β で分離 (部位に依存し、S-ECCで異なる)
Dinis, M. et al [52]	横断研究, 米国	V4; Illumina MiSeq	QIIME 1.9.1 (UCLUST); HOMD	α : Shannon指数 ; β : 重み付きUniFrac (PCoA)
Dzidic, M. et al [9]	縦断コホート研究, スウェーデン	V3-V4; Illumina MiSeq	USEARCH, CD-HIT (97% 類似度, HOMID, BLAST	α : Shannon、Chao1 ; β : CCA、Adonis
Eriksen, C. et al [72]	縦断コホート研究, スウェーデン	V3-V4; Illumina MiSeq	DADA2 (Rパッケージ); SILVA	Shannon / 豊富度の結果は混在 ; Bray-Curtis ; β で分離

著者	研究デザイン・国	16S領域・シーケンシング機器	解析パイプライン (一次処理 ; 分類データベース ; 機能解析ツール)	多様性指標 (報告があれば方向)
Eriksson, L. et al [77]	縦断コホート研究, スウェーデン	V3-V4; Illumina MiSeq; PacBio RS II SMRT (V1-V8, 一部を対象)	Illumina : ProbeSeq (HOMINGS) ; QIIME v1.8.0 と UCLUST (97% OTU) 、HOMD BLAST ; PacBio : 独自パイプライン、HOMDに対するBLAST、類似度98.5%	α : 豊富性 ; β : PCoA、PCA、LEfSe、PLS (唾液ではう蝕の有無による群間分離を認めたが、ブランクでは認めなかった)
Funahashi, K. et al [35]	横断研究, 日本	V1-V3; Illumina MiSeq	QIIME, MG-RAST, SparCC; HOMD; VFDB, MvirDB	α : Shannon、OTU数 ; β : PCoA、ANOSIM
Grier, A. et al [76]	縦断コホート研究, 米国	V1-V3; Illumina MiSeq	QIIME1.9.1, QIIME2 v2018.11 (DADA2), Greengenes	α : Shannon、Faith's ; β : 重み付きUniFrac、PCoA、PERMANOVA (生態学的不安定性がECCに先行)
Han, R. et al [58]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina MiSeq	QIIME v1.9.1, UCLUST, Greengenes, PICRUST	α : Chao1、Shannon、Simpson、PD whole tree、観察種数 (ECC > CF ; IDA-ECC > NIDA-ECC ; EBSCF < NEBS-CF) ; β : 重みなし / 重み付きUniFrac、PCoA、PERMANOVA
Hurley, E. et al [30]	横断研究, アイルランド	V4-V5; Illumina MiSeq	FLASH v1.2.8, QIIME v1.9.1, USEARCH v8.0.1623 (OTU クラスタリングの閾値 97%), mothur v1.36.1, SPINGO v1.3	α : Chao1、観察種数、PD whole tree、Shannon、Simpson (う蝕病変で低下) ; β : PCA、PCoA、Bray-Curtis、重み付き / 重みなしUniFrac (群間で分離)
Jiang, W. et al [40].	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina NovaSeq	QIIME2(DADA2, Vsearch, FLASH); Greengenes; PICRUST2	α : Chao1、ACE、観察種数、Simpson、Shannon、Pielou ; β : 重み付きUniFrac、PCoA、ADONIS (群間分離を認めた)
Jung, M. et al [26]	横断研究, ドイツ	V4; Illumina MiSeq	DADA2 (R/パッケージ); SILVA	Shannon / Pielou / 観察数の結果は混在 (MIHの重症度に伴い低下) ; Morisita-Horn ; 分離なし
Karched, M. et al [27]	横断研究, クウェート	V3-V4; Illumina MiSeq	ProbeSeq (HOMINGS); BLAST	Shannon / Chao1 ; PCA / ANOSIM / PCoA ; 分離なし
Kasimoglu, Y. et al [54]	横断研究, トルコ	V3-V4; Illumina MiSeq	QIIME2, Deblur, vsearch, USEARCH, CASAVA, PEAR, SILVA 132_99,	α : ASV数、観察種数 ; β : Bray-Curtis、重み付き / 重みなしUniFrac、PCoA (一卵性双生児MZは二卵性双生児DZより類似)
Kim, B.-S. et al [70]	縦断コホート研究, 韓国	V1-V3; Roche 454 GS Junior	USEARCH (97% OTU), EzTaxon-e データベース, Mothur, PICRUST	α : Shannon、OTU数 (追跡時にう蝕群の多様性が低い) ; β : PCoA ; う蝕群では炭水化物代謝が高い

著者	研究デザイン・国	16S領域・シーケンシング機器	解析パイプライン (一次処理 ; 分類データベース ; 機能解析ツール)	多様性指標 (報告があれば方向)
Lee, E. et al [44]	横断研究, 韓国	V3-V4; Illumina HiSeq	QIIME2, Deblur, SILVA, scikit-learn, 機械学習	α : Shannon、Faith's PD、観察特徴数、Pielouの均等度 ; β : Jaccard距離、PCoA、LEfSe (年齢とう蝕の有無によって分類学的・機能的に有意な差)
Li, K. et al [67]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina NovaSeq	QIIME 1.9.1 (UPARSE 97% OTU); SILVA138; MetaboAnalyst/KEGG	α : ACE、Chao1、Shannon (SECCで高値) ; β : 重み付き / 重みなしUniFrac、PCoA、NMDS (群間で分離)
Li, Y. et al [63]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina (機種記載なし)	MOTHUR; OTUクラスタリングの閾値 97%	α : Shannon、Simpson、ACE、Chao1 (EBSで低下) ; β : PCA (EBSのプラークでばらつきが大きい)
Li, Y. et al [50]	横断研究, 中国	V1-V3; 454 Genome Sequencer FLX (Roche)	QIIME, USEARCH61, BLAST, Greengenes	α : 観察種数 (OTU) 、Shannon ; β : Bray-Curtis、重みなしUniFrac、二値Jaccard、PCoA、NMDS (群間で分離) ; プラークは唾液より識別力が高い
Lin, X. et al [31]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina NovaSeq	QIIME2 (DADA2, FastTree, MAFFT); HOMD16S	α : Chao1、Shannon、Simpson、観察種数、Faith's PD ; β : Bray-Curtis、重みなしUniFrac、PCoA (CA / dmft による群間分離)
Liu, L. et al [74]	縦断コホート研究, 中国	V3-V4; Illumina MiSeq	QIIME v1.8.0, OTUクラスタリング (99%), Greengenes 13_8	α : Shannon指数、OTU豊富度 ; β : 重みなしUniFrac、PCoA、PCA、Random Forest (群間で分離)
Liu, M. et al [34]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina MiSeq	USEARCH (OTUクラスタリング/Mothur; Greengenes	α : Shannon指数、OTU数 (有意差なし) ; β : NMDS、PERMANOVA、相関ネットワーク (群間で分離)
Luo, S. et al [38]	横断研究, 中国	V1-V9; PacBio Sequel	QIIME2/DADA2; HOMD; PICRUST2	Shannon / Chao1 / Faith's PD が低下 ; UniFrac ; β で分離
Manning, S. et al [47]	横断研究, タイ	プローブ法 (ハーバード大学Forsyth Institute)	QIIME 1.9.1 (OTU選択); 分類データベース : 報告なし ;	α : Shannon ; β : Bray-Curtis (PCoA) (群間で分離)
Manzoor, M. et al [36]	横断研究, フィンランド	V3-V4; Illumina HiSeq	Mothur v1.35.1, UCHIME, Silva v119	α : Shannon指数、逆Simpson指数 ; β : Bray-Curtis非類似度、PCoA、PERMANOVA
Nagai, N. et al [46]	横断研究, 日本	V3-V4; Illumina MiSeq	QIIME v1.9.1, USEARCH v6.1.544, SILVA 119, OTUクラスタリングの閾値 99%	α : 観察OTU数、Shannon指数 ; β : 重み付きUniFrac距離、PCoA
Nomura, Y. et al [51]	横断研究, ミャンマー	V3-V4; Illumina MiSeq	R Bioconductor Microbiome パッケージ, EzBioCloud 16S	α : Shannon、Simpson、Chao1、ACE ; β : Bray-Curtis、PCA (群間で分離)

著者	研究デザイン・国	16S領域・シーケンシング機器	解析パイプライン（一次処理；分類データベース；機能解析ツール）	多様性指標（報告があれば方向）
Ortiz, S. et al [59]	横断研究, 米国	V3-V4 ; Illumina (Forsyth InstituteのHOMINGS)	HOMINGS, ProbeSeq	α：豊富度・存在量を記述（本文にα指標の値なし）；β：名称の直接記載なし（群間比較、倍率変化、βに関するp / FDRであり、序列化ではない）
Paul, B. et al [43].	横断研究, 米国	V3-V4; Illumina MiSeq	QIIME2, DADA2, LEfSe, ALDEx2, HOMD, PICRUST	α：観察分類群数、Shannon、Simpson（非反応者で低下）；β：Bray-Curtis、PCA / PCoA、UniFrac、PERMANOVA（群間で分離）
Qudeimat, M. et al [33]	横断研究, クウェート	V3-V4 ; Illumina MiSeqによるHOMINGS	ProbeSeq (BLAST), Primer-7	α：Shannon、Chao1；β：ユークリッド距離に基づくPCoA
Raksakmanut, R. et al [78]	縦断コホート研究, タイ	V3-V4; Illumina MiSeq	QIIME2 (DADA2); eHOMD	α：Shannon、Chao1、Pielouの均等度；β：重みなしUniFrac、PCoA、ANOSIM、PERMANOVA（群間で分離）
Ren, W. et al [68]	横断研究, 中国	V1-V3; 454 GS FLX Titanium	Mothur, QIIME, HOMD, KEGG/eggNOG	α：観察OTU数、CatchAll、Chao1（口臭群の舌では増加したが、唾液では増加しなかった）；β：重み付きUniFrac；OTUを対象とするPCA、共起ネットワーク
Ribeiro, A. et al [48]	横断研究, ブラジル	V1-V2; Illumina MiSeq	BLASTNを用いたパイプライン, QIIME, HOMD v13.2, HOMDextended 1.1, Greengenes Gold	α：Chao1、観察種数、Shannon指数（AWSLおよび高炭水化物食で低下）；β：重みなし / 重み付きUniFrac、PCoA（群間で分離）
Richards, V. et al [75]	縦断コホート研究, 米国	V3-V4; Illumina MiSeq	QIIME (v1.9.0), HOMINGS, ProbeSeq	α：Shannon；β：Bray-Curtis非類似度、db-RDA（群間で分離）
Roca, C. et al [56]	横断研究, 米国	V1-V2; Illumina MiSeq	QIIME2 (DADA2); HOMD	α：疾患あり / 刺激唾液でFaith's PD ↑；β：Bray-Curtis（PERMANOVA）
Simon-Soro, Á. et al [7]	縦断コホート研究, 英国（スコットランド）・スペイン	V1-V3; Roche GS-FLX Titanium	UCLUST (97% OTU), QIIME, RDP classifier	α：OTU豊富度、Shannon指数；β：PCA、Bray-Curtis、PCoA、FastUnifrac
Skelly, E. et al [80]	介入研究（非ランダム化）、オーストラリア	V4; Illumina MiSeq	QIIME2 v2018.8, EMP protocol, Deblur, Greengenes v13.8, HOMD v15.1, SILVA 132	α：Shannon、Chao1、観察種数（予防介入で低下）；β：Bray-Curtis、Jaccard、重み付き / 重みなしUniFrac、PCoA、ANOSIM、PERMANOVA
Starr, J. et al [55]	横断研究, 米国	V3-V4; Illumina MiSeq	DADA2 (v1.4), QIIME, HOMD (v14.51), 単純ベイズ分類器	α：Shannon、Simpson；β：報告なし。分類群の差は回帰モデルで評価

著者	研究デザイン・国	16S領域・シーケンシング機器	解析パイプライン (一次処理 ; 分類データベース ; 機能解析ツール)	多様性指標 (報告があれば方向)
Sulyanto, R. et al [81]	介入研究 (非ランダム化) , 米国	V1-V3; Illumina MiSeq	Mothur, BLAST	α : 名称の直接記載はないが、存在量と種の豊富度 ; β : NMDS、Bray-Curtis、PERMANOVA (表層下 : 群間で分離)
Tu, Y. et al [32].	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina MiSeq/NovaSeq	QIIME, FLASH, UPARSE (99% OTU), SILVA 138/UNITE 8.0,	α : Shannon指数、Chao指数 ; β : Bray-CurtisのPCoA、ANOSIM、PERMANOVA、PLS-DA (クラスター構造が異なった)
Wang, Q. et al [61].	横断研究, 中国	V4; Illumina HiSeq	QIIME2 (DEBLUR), FLASH, Greengenes 13_8, BLASTN (NCBI)	α : Shannon、観察OTU数、Faithの系統的多様性 ; β : Bray-Curtis、重み付き / 重みなしUniFrac、Jaccard、PCoA、ANOSIM (中等度 / 重度の歯のフッ素症で有意に変化)
Wang, Y. et al. [22,23]	混合型観察研究, 中国	V1-V9; PacBio RS II	Mothur/QIIME; SILVA; HUMAnN2	Shannon / Simpson / Chao / ACEの結果は混在 ; PCA / NMDS / PCoA ; βで分離 (う蝕群はばらつきが大きく、対照群はより安定)
Wang, Y. et al [42]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina MiSeq	QIIME2 (DADA2); SILVA	α : 観察種数、Shannon ; β : PCoA (重みなしUniFrac)
Wirth, R. et al [45]	横断研究, ハンガリー	V3-V4; Illumina MiSeq, Illumina NextSeq	QIIME2, Kraken2, MEGAN6	α : Shannon指数 ; β : Bray-Curtis非類似度、PCA、UPGMAクラスタリング (群間で分離)
Wu, Y. et al [66]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina NovaSeq	QIIME 1.9.1 (UPARSE 97% OTU); SILVA v138	α : Chao1、Shannon ; β : 重みなしUniFrac、PCoA、NMDS、ANOSIM (群間分離を認めた)
Yang, X. et al [39]	横断研究, 中国	V1-V9; PacBio Sequel	QIIME v1.8.0, USEARCH v5.2.236, UCLUST (97% OTU), HOMD	α : Simpson、Chao1、ACE、Shannonの各指数 (唾液はプラークより多様性が低い) ; β : 重み付きUniFrac、NMDS、Adonis (主要分類群は群によって異なる)
Yang, Z. et al [49]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina NovaSeq	QIIME (USEARCH/UPARSE 97% OUT); SILVA 128; PICRUST2, BugBase	α : Shannon、Simpson、Chao、ACE、PD_whole_tree ; β : Bray-Curtis、重み付きUniFrac、重みなしUniFrac、PCoA、ANOSIM (分離なし)
You, Y. et al [24]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina MiSeq	UPARSE/QIIME2; RDP; PICRUST2	Shannon / Simpson / Chao1 / ACE / 観察数の結果は混在 (GT病変で低下) ; UniFrac ; βで分離

著者	研究デザイン・国	16S領域・シーケンシング機器	解析パイプライン (一次処理 ; 分類データベース ; 機能解析ツール)	多様性指標 (報告があれば方向)
Zhang, D. et al [62].	横断研究, 日本	V1-V2; Ion PGM system	UPARSE (97% OTU) 、eHOMD v15.1に対するBLAST	α : 豊富度 (観察OTU数) 、う蝕の有無による有意差なし ; β : 重みなしUniFrac (β 多様性) 、PCoA、PERMANOVA ; う蝕の有無および年齢による差
Zhang, Q. et al [79]	ランダム化比較試験, 中国	V3-V4; Illumina MiSeq	QIIME2 (DADA2); SILVA	α : Shannon、Chao1、Faith's PD ; β : Bray-Curtis、UniFrac (重み付き・重みなし) 、PCoA (プロバイオティクスで安定性が高い)
Zhang, Y. Fang, J. et al [60]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina HiSeq	QIIME, Mothur, SILVA, PICRUST	α : Chao1、ACE、Shannon、Simpsonの各指数 (SECCで高値) ; β : NMDS、UniFrac (重みなし) 、PCoA (群間で分離)
Zhang, Y., Yu, R. et al [64]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina MiSeq	QIIME 1.9.1 (UPARSE); HOMD v15.2; PICRUST	α : Chao (EBSプラークで高値) 、Shannon (EBSプラークで低値) ; 唾液 : 差なし ; β : Bray-Curtis、重み付きUniFrac、PCoA、ANOSIM (プラークで群間分離)
Zhang, Y., Zhu, C. et al [71]	縦断コホート研究, 中国	V3-V4; Illumina MiSeq	FLASH, Trimmomatic, UPARSE v7.1, HOMD, QIIME, PICRUST	α : 追跡時に両群でShannon、Chao1 $\uparrow$; β : 重み付きUniFrac、PCoA、ANOSIM
Zheng, L. et al [25]	横断研究, 中国	V3-V4; Illumina MiSeq	UPARSE; SILVA	α : Sobs、ACE、Simpson、Shannon、Coverage (疾患群で $\downarrow$) ; β : PCA、db-RDA、ネットワーク解析 (群間で分離)

表1 / 分割 3・ 全3 (識別列を再掲)

著者	研究デザイン・国	疾患群で増加した分類群	疾患群で減少した分類群
Alia-García, E. et al [41]	横断研究, スペイン	記載なし	記載なし
Blostein, F. et al [73]	縦断コホート研究, 米国	Streptococcus mutans; Scardovia wiggsiae	Neisseria; Haemophilus parainfluenzae; Fusobacterium periodonticum
Blufstein, A. et al [57]	横断研究, オーストリア	Selenomonas、Fusobacterium nucleatum ; Campylobacter、Streptococcus、Dialister、Leptotrichia由来のASV	Haemophilus, Rothia
Chen, L. et al [29]	横断研究, 中国	Actinomyces naeslundii	記載なし
Chen, T. et al [37]	横断研究, 中国	ProteobacteriaおよびNeisseria	Firmicutes (特にStreptococcus)
Chen, W. et al [69]	横断研究, 中国	Dialister, Selenomonas, Actinomyces, Mogibacterium, Streptococcus mutans	Capnocytophaga, Fusobacterium, Haemophilus, Porphyromonas, Desulfuromonadales
Chen, Y. et al [28]	横断研究, 中国	う蝕 : Porphyromonas、Selenomonas_3、Fusobacterium、Leptotrichia ; EBSに関連 : Selenomonas_3、Capnocytophaga、Actinomyces、未培養Lentimicrobiaceae	Lautropia Abiotrophia
Cherkasov, S. et al [53]	横断研究, ロシア	Veillonella (う蝕) ; Prevotella loescheii、P. histicola、Kingella oralis、Haemophilus haemolyticus (う蝕 + 喘息)	Neisseria oralis
de Jesus, V. et al. [65]	横断研究, カナダ	Prevotella, Porphyromonas, Veillonella, S. mutans, C. albicans	Rothia, Haemophilus.
Dinis, M. et al [52]	横断研究, 米国	S. mutansが多い群 : 酸産生菌種の増加 (V. dispar, Megasphaera, S. intermedius、Prevotella、Actinomyces)	S. mutansが少ない群 : V. rogosae、Alloprevotella、Haemophilus
Dzidic, M. et al [9]	縦断コホート研究, スウェーデン	Streptococcus cristatus (3、24か月でう蝕群が有意に高値)、Streptococcus mutans (7歳でう蝕群が高値)	う蝕なし群ではS. dentisaniが多い (qPCRによる評価、有意差なし)
Eriksen, C. et al [72]	縦断コホート研究, スウェーデン	Prevotellaceae, Megasphaera, Centipeda	Peptococcus
Eriksson, L. et al [77]	縦断コホート研究, スウェーデン	Scardovia wiggsiae、Streptococcus mutans、Bifidobacterium longum、Leptotrichia sp. HOT498、Selenomonas spp (唾液)	Mycoplasma orale、Porphyromonas sp. HOT278、Fusobacterium nucleatum subsp. Polymorphum (唾液)
Funahashi, K. et al [35]	横断研究, 日本	Streptococcus salivarius, Streptococcus gordonii, Prevotella pallens Actinomyces johnsonii	記載なし
Grier, A. et al [76]	縦断コホート研究, 米国	Rothia mucilaginosa, Streptococcus spp., Kingella sp., Peptostreptococcus sp., Corynebacterium sp., Selenomonas sp.	Veillonella parvulamarkers
Han, R. et al [58]	横断研究, 中国	ECC全体 : Neisseria、Streptococcus、Prevotella ; IDA-ECC : Bacillus、Moraxella、Rhodococcus ; NIDA-ECC : Neisseria ; EBSCF : Neisseria	Actinomyces, Rothia, Corynebacterium

著者	研究デザイン・国	疾患群で増加した分類群	疾患群で減少した分類群
Hurley, E. et al [30]	横断研究, アイルランド	Scardovia wiggisiae、Prevotella histicola、Prevotella denticola (活動性う蝕) ; Streptococcus mutans、Prevotella、Scardovia、Bifidobacterium (S-ECC象牙質)	Capnocytophaga, Leptotrichia
Jiang, W. et al [40].	横断研究, 中国	Neisseria, Haemophilus, Porphyromonas, Granulicatella	Rothia, Veillonella, Pauljensenia
Jung, M. et al [26]	横断研究, ドイツ	Streptococcus spp. (ASV0055), Mannheimia sp.	Bergeyella sp.
Karched, M. et al [27]	横断研究, クウェート	Leptotrichia, Veillonella, Kingella, S. sanguinis, L. shahii, S. mutans, TM7[G-1] sp. HOT_346	Neisseria, L. hongkongensis, Abiotrophia defectiva, Veillonella dispar, Haemophilus parainfluenzae
Kasimoglu, Y. et al [54]	横断研究, トルコ	記載なし	記載なし
Kim, B.-S. et al [70]	縦断コホート研究, 韓国	Streptococcus, Granulicatella, Staphylococcus, Bulleidia	Actinomyces, Leptotrichia, Atopobium, Veillonella, Neisseria, Lautropia
Lee, E. et al [44]	横断研究, 韓国	Scardovia wiggisiae、Leptotrichia wadei (う蝕、<6歳) ; Streptococcus mutans (う蝕、6-12歳)	Neisseria oralis, Corynebacterium durum
Li, K. et al [67]	横断研究, 中国	Veillonella; Lactobacillus; Lautropia; Aggregatibacter	Neisseria; Porphyromonas; Streptobacillus; Absconditabacteriales
Li, Y. et al [63]	横断研究, 中国	Actinomyces, Cardiobacterium, Haemophilus, Corynebacterium, Tannerella, Treponema	Campylobacter, Streptococcus
Li, Y. et al [50]	横断研究, 中国	う蝕 : Gemellales、Granulicatella ; Streptococcus、Mogibacterium ; Selenomonas、Gemella、Streptobacillus ; Haemophilus、Veillonella、Prevotella ; 着色 : Leptotrichia、Fusobacterium、Rothia、Prevotella、Streptococcus ; う蝕 + 着色 : Streptococcus、Mogibacterium	Leptotrichia
Lin, X. et al [31]	横断研究, 中国	Scardovia, Selenomonas, Campylobacter	Abiotrophia, Lautropia
Liu, L. et al [74]	縦断コホート研究, 中国	Tannerella, Porphyromonas, Gemella, Prevotella Porphyromonas sp., Porphyromonas nigrescens, Porphyromonas intermedia	Veillonella parvula, Neisseria sp. 86.7%
Liu, M. et al [34]	横断研究, 中国	Prevotella; Fusobacterium; Porphyromonas; Saccharibacteria; Porphyromonas intermedia, Actinomyces tanneriae, Fusobacterium nucleatum	Leptotrichia; Capnocytophaga
Luo, S. et al [38]	横断研究, 中国	Prevotella sp_HMT_304, Gemella sanguinis	Streptococcus oralis subsp. dentisani, Kingella denitrificans, Capnocytophaga gingivalis
Manning, S. et al [47]	横断研究, タイ	Oribacterium sinus、Alloprevotellaおよびその他のう蝕関連分類群	Prevotella, Veillonella, Neisseria, Rothia, Leptotrichia

著者	研究デザイン・国	疾患群で増加した分類群	疾患群で減少した分類群
Manzoor, M. et al [36]	横断研究, フィンランド	PaludibacterおよびLabrenzia	Phenylobacterium, Macroccoccus
Nagai, N. et al [46]	横断研究, 日本	Actinomyces, Cardiobacterium, Kingella, Veillonella.	LautropiaおよびNeisseriaceae
Nomura, Y. et al [51]	横断研究, ミャンマー	Streptococcus mutans, Veillonella dispar, Lactobacillus mucosae, Neisseria bacilliformis, Parascardovia denticolens, Prevotella multisaccharivorax; Firmicutes, Bacteroidetes	Rothia mucilaginosa; Proteobacteria
Ortiz, S. et al [59]	横断研究, 米国	活動性う蝕 : Leptotrichia、Lactococcus、Treponema ; 男児 : Neisseria flavescens、Rothia aeria、Haemophilus pittmaniae ; 女児 : Lactococcus lactis、Alloprevotella HOT 473、Veillonella parvula、Selenomonas sp.	記載なし
Paul, B. et al [43].	横断研究, 米国	非反応者 : Granulicatella、Leptotrichia、Tannerella、Lachnospiraceae ; Streptococcus mutansとRothiaはSDFおよび非反応者で多い	Saccharibacteria
Qudeimat, M. et al [33]	横断研究, クウェート	Leptotrichia shahii, Prevotella melaninogenica, Veillonella dispar, Streptococcus mutans	Corynebacterium matruchotii, Lautropia mirabilisClear
Raksakmanut, R. et al [78]	縦断コホート研究, タイ	記載なし	Prevotella nanceiensis; Leptotrichia sp. HMT 215; Prevotella melaninogenica; Campylobacter concisus
Ren, W. et al [68]	横断研究, 中国	Leptotrichia wadei、Peptostreptococcus stomatis (舌) ; Prevotella shahii (唾液)	記載なし
Ribeiro, A. et al [48]	横断研究, ブラジル	Streptococcus sp. Oral_Taxon_065, Corynebacterium matruchotii, Actinomyces viscosus, Actinomyces sp. Oral_Taxon_175/178/877, Prevotella nigrescens, Dialister microaerophilus, Eubacterium_XI G1 infirmum	Streptococcus gordonii, Streptococcus australis, Streptococcus sp. Oral_Taxon_058/071/F11, Enterobacter sp. (str. 638/cloacae), Yersinia mollaretii, Centipeda sp. Oral_Taxon_D18
Richards, V. et al [75]	縦断コホート研究, 米国	Streptococcus mutans、Scardovia wiggisiae、Parascardovia denticolens、Lactobacillus salivarius (象牙質う蝕)	Streptococcus sanguinis, Neisseria, Lautropia
Roca, C. et al [56]	横断研究, 米国	Capnocytophaga、Aggregatibacter (う蝕) ; Peptostreptococcus (歯肉炎)	記載なし
Simon-Soro, Á. et al [7]	縦断コホート研究, 英国 (スコットランド) ・ スペイン	Aggregatibacter、Lactococcus、Selenomonas、Lactobacillus ; 後にう蝕を発症した対象ではベースラインのStreptococcusが多い	Rothia, Catonella, Corynebacterium, Capnocytophaga, Granulicatella, Cardiobacterium
Skelly, E. et al [80]	介入研究 (非ランダム化) , オーストラリア	Lactobacillus salivarius、L. reuteri、L. gasseri、Prevotella multisaccharivorax、Parascardovia denticolens、Mitsukella HMT 131、Streptococcus mutans ; CorynebacteriumとLeptotrichia (無治療群のみ)	記載なし

著者	研究デザイン・国	疾患群で増加した分類群	疾患群で減少した分類群
Starr, J. et al [55]	横断研究, 米国	歯周炎関連分類群はHIV曝露・非感染群でのみ予想どおりの関連を示し、HIV感染群では示さなかった	<i>Corynebacterium durum</i> 、 <i>Corynebacterium matruchotii</i> 、 <i>Abiotrophia defectiva</i> (HIV感染群対HIV曝露・非感染群)
Sulyanto, R. et al [81]	介入研究 (非ランダム化) , 米国	SDFによって <i>S. salivarius</i> 、 <i>S. gordonii</i> 、 <i>A. odontolyticus</i> 、 <i>L. delbrueckii</i> 、 <i>S. sobrinus</i> 、 <i>R. aeria</i> 、 <i>S. mitis</i> 群が増加	<i>S. mutans</i> 、 <i>F. nucleatum</i> 、 <i>Porphyromonas CW034</i>
Tu, Y. et al [32].	横断研究, 中国	TM7x、 <i>Selenomonas</i> 、 <i>Fusobacterium</i> および <i>Prevotella</i>	<i>Streptococcus</i>
Wang, Q. et al [61].	横断研究, 中国	中等度・重度 (M&S) : <i>Firmicutes</i> 、 <i>Proteobacteria</i> ; <i>Streptococcus</i> 、 <i>Streptococcus mitis</i> 、 <i>Gemella parahaemolysans</i> 、 <i>Lactococcus lactis</i> 、 <i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Bacteroidetes</i> ; <i>Prevotella</i> 、 <i>Porphyromonas</i> ; <i>Prevotella melaninogenica</i> 、 <i>Schaalia odontolytica</i> 、 <i>Bifidobacterium dentium</i>
Wang, Y. et al. [22,23]	混合型観察研究, 中国	<i>Lactobacillus</i> 、 <i>Mogibacterium</i> 、 <i>Dialister</i> 、 <i>Prevotella</i> 、 <i>Veillonella</i> 、 <i>S. mutans</i> 、 <i>Selenomonas</i>	<i>Neisseria</i> 、 <i>Haemophilus</i> 、 <i>Rothia</i> 、 <i>S. rubneri</i>
Wang, Y. et al [42]	横断研究, 中国	<i>Prevotella</i> 、 <i>Lactobacillus</i>	<i>Rothia</i> 、 <i>Neisseria</i>
Wirth, R. et al [45]	横断研究, ハンガリー	<i>Fusobacterium</i> ; <i>Campylobacter</i> ; <i>Akkermansia</i> ; <i>Treponema</i>	<i>Lautropia</i> ; <i>Kingella</i> ; <i>Neisseria</i> ; <i>Actinomyces</i> ; <i>Rothia</i> ; <i>Rothia dentocariosa</i> ; <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
Wu, Y. et al [66]	横断研究, 中国	<i>Proteobacteria</i> 、 <i>Campylobacterota</i> 、 <i>Neisseria</i> 、 <i>Fusobacterium</i> 、 <i>Streptococcus mutans</i> 、 <i>Porphyromonas gingivalis</i> 、 <i>Bifidobacterium acidifaciens</i>	<i>Veillonella</i> 、 <i>Firmicutes</i> 、 <i>Leptotrichia</i>
Yang, X. et al [39]	横断研究, 中国	乳歯 : <i>Streptococcus mutans</i> 、 <i>Veillonella dispar</i> 、 <i>Parascardovia acidifaciens</i>	乳歯 : <i>Streptococcus noxia</i> 、 <i>Corynebacterium matruchotii</i> ; 永久歯 : <i>Streptococcus noxia</i> 、 <i>Leptotrichia</i> 、 <i>Selenomonas</i>
Yang, Z. et al [49]	横断研究, 中国	<i>Selenomonas</i> 、 <i>Bifidobacterium</i> 、 <i>Dialister</i> 、 <i>Olsenella</i> 、 <i>Anaeroglobus</i> 、 <i>Propionibacterium</i> (属) 、未培養 <i>Prevotella_7</i> 、 <i>Propionibacterium</i> の菌種	<i>Prevotella</i>
You, Y. et al [24]	横断研究, 中国	<i>Prevotella oris</i> 、 <i>Catonella</i> 、 <i>Oribacterium</i> 、 <i>Bacillus</i> 、 <i>Prevotella nanceiensis</i>	<i>Streptobacillus</i>
Zhang, D. et al [62].	横断研究, 日本	<i>Veillonella parvula</i> 、 <i>Streptococcus parasanguinis</i> 、 <i>Prevotella histicola</i> 、 <i>Actinomyces graevenitzii</i>	<i>Neisseria subflava</i> 、 <i>Porphyromonas pasteri</i> 、 <i>Fusobacterium periodonticum</i> 、 <i>Haemophilus parainfluenzae</i> 、 <i>Streptococcus oralis</i> subsp. <i>dentisani</i>
Zhang, Q. et al [79]	ランダム化比較試験, 中国	<i>Streptococcus mutans</i> 、 <i>Candida albicans</i>	<i>Firmicutes</i> 、 <i>Streptococcus</i> (<i>mutans</i> 以外) 、 <i>Gemella</i> 、 <i>Granulicatella</i> 、「健康な属」; <i>Proteobacteria</i> 、 <i>Neisseria</i> 、 <i>Bifidobacterium</i> 、 <i>Catonella</i> はプロバイオティクスによって減少

著者	研究デザイン・国	疾患群で増加した分類群	疾患群で減少した分類群
Zhang, Y. Fang, J. et al [60]	横断研究, 中国	SECCの <i>S. mutans</i> 少量群 : <i>Leptotrichia</i> , <i>Selenomonas</i> , <i>Prevotella</i> _7がバイオマーカー ; SECCの <i>S. mutans</i> 多量群 : <i>Porphyromonas</i> , <i>Selenomonas</i> _3	<i>Lautropia</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Bergeyella</i> , <i>Abiotrophia</i>
Zhang, Y., Yu, R. et al [64]	横断研究, 中国	<i>Pseudomonas fluorescens</i> ; <i>Actinomyces</i> sp._HMT_169 ; <i>Leptotrichia</i> sp._HMT_212 ; <i>Aggregatibacter</i> sp._HMT_898 (BTSプラーク)	<i>Streptococcus</i> ; <i>Rothia</i> ; <i>Actinomyces naeslundii</i> ; <i>Corynebacterium matruchotii</i> ; EBSマイクロバイオームで鉄代謝遺伝子が濃縮
Zhang, Y., Zhu, C. et al [71]	縦断コホート研究, 中国	<i>P. melaninogenica</i> , <i>Saccharibacteria</i> TM7_G-1, <i>Actinomyces</i> sp._HMT_180	記載なし
Zheng, L. et al [25]	横断研究, 中国	<i>Porphyromonas</i> , <i>Fusobacterium</i> (EBS- / う蝕+) ; <i>Veillonella</i> (う蝕+の各群) ; <i>Actinomyces</i> , <i>Cardiobacterium</i> (EBS+ / う蝕+)	<i>Lautropia</i> , <i>Pesudopropionibacterium</i> (EBS+ / う蝕-) ;

略語 : ECC、早期小児う蝕 ; SECC、重度早期小児う蝕 ; EBS、エナメル質黒色着色 ; MIH、臼歯・切歯低石灰化症 ; GT、地図状舌 ; CLP、口唇裂および / または口蓋裂 ; CP、口蓋裂 (原文表脚注の定義。本文・表中の脳性麻痺の用法との不一致は翻訳者注参照) ; SDF、フッ化ジアンミン銀 ; AWSL、活動性白斑病変 ; MZ、一卵性 ; DZ、二卵性 ; OTU、操作的分類単位 ; ASV、アンプリコン配列変異体 ; QIIME、Quantitative Insights Into Microbial Ecology ; PCoA、主座標分析 ; PERMANOVA、置換多変量分散分析。

大半はアジアで実施され (n = 43)、単一国では中国が最多だった (表1)。そのほか、欧州、北米、オーストラリア、ブラジル、カナダ、クウェート、ミャンマー、トルコで実施された (表1)。

標本数の中央値は小児50人、四分位範囲 (IQR) は73であった。大半の研究は30-103人を登録していたが、200人を超える大規模研究も少数あった[36,55,60,72]。

採用研究は、約3か月から18歳までの幅広い小児・青年を扱っていた。6歳までの就学前・就学初期に焦点を当てた研究は28件だった[7,25,28-32,42,47,49,50,53,58,60,64-68,71-73,75,76,78,79,81,82]。6-18歳の学童・青年を調べた研究は24件だった[26,27,29,33-40,43,45,48,51,55-57,61,62,69,70,74,77,80]。発達段階をまたぐ広い年齢範囲 (例えば3か月から15歳) の研究は8件あった[9,24,41,44,46,52,54,59]。特定の平均年齢と標準偏差を報告した研究もあった[32,81]。

質の評価

全体のバイアスリスクは概ね低度から中等度で、最も多い懸念は、特に横断研究における交絡であった。縦断研究と介入研究は交絡を考慮することが多かったが、追跡やベースラインの比較可能性に懸念がある場合もあった。各研究の領域別判定を示す信号色の図は、研究デザイン別に補足図S1-S4に示した。最大の研究群である横断研究の要約図を図2に示す。

図2 . 横断研究におけるバイアスリスクの要約。積み上げ棒グラフは、各方法論的領域で低リスクまたは懸念ありと判定された研究の割合を示す。高リスクとされたものはなかった。結果測定と統計解析は最も一貫して低リスクと評価され、交絡の同定と制御には最も大きなばらつきがあった。

対象となった口腔の状態

文献の中心はう蝕であり、活動性う蝕群と無う蝕対照群を様々な形で比較していた。内訳は乳幼児う蝕 (ECC) [41,47,73,76,79,81]、重症乳幼児う蝕 (S-ECC) [30-33,42,60,65,67,82]、活動性う蝕病変 [7,9,27,36,37,39,43,44,46,48,49,51,52,54,59,62,66,69,70,72,75,77,78,80]などであった。追加の疾患区分には、歯肉・歯周の状態、主に歯肉炎[45,56,57]、歯の色素沈着、特に外因性黒色着色があり、黒色着色を単独で評価した研究[29,63,64]と、う蝕と組み合わせた研究[25,28,50]があった。エナメル質の発育性異常として、大臼歯・切歯の低石灰化 (MIH) [26]と歯のフッ素症[38,61]も含まれた。少数の研究は、揮発性硫黄化合物の測定で診断した口臭[68,71]や、口腔粘膜の状態として地図状舌[24]を調べた。また、脳性麻痺[34]、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染[55]、気管支喘息[53]、鉄欠乏性貧血[58]などの全身状態、および口腔症状を伴う頭蓋顔面状態、特に口唇口蓋裂 (CLP) [35,40,74]に関連する変化を調べた研究もあった。

検体、採取方法、DNA抽出、シーケンシング方法

16S rRNAアンプリコンシーケンシングを用いた61研究では、唾液検体が最も多かった。無刺激唾液は主に滅菌チューブへの吐出、自然流出、滅菌スワブで採取され、19研究で報告された [7,31,32,36,40,41,49,52,57-59,61,67,72-74,76,78,82]。パラフィンワックス咀嚼による刺激唾液は5研究 [37,47,54,70,80]、無刺激・刺激唾液の両方は2研究で採取された[9,56]。プラークも多く、歯肉縁上プラークは19研究[25-29,33-35,38,42,46,48,51,53,60,63,66,75,81]、歯肉縁下プラークは1研究で採取された[55]。滅菌キュレット、エキスカベーター、ペーパーポイント、爪楊枝、綿棒、歯ブラシによる搔爬などを用いていた。さらに10研究は唾液とプラークを同時採取した[39,43-45,50,64,65,69,77,79]。1研究は、スワブ採取の無刺激唾液と、滅菌スプーンエキスカベーター採取の深部象牙質病変を組み合わせた[30]。頻度は低いが、搔爬した舌苔のみを用いた研究が2件[62,71]、舌苔と唾液を採取した研究が2件あった[24,68]。

市販のDNA抽出キットは多岐にわたった。Qiagen系キットが最多 ($n = 17$) で、便、血液・組織、土壌、マイクロバイオーム、低バイオマス・微量試料用などが使われた[24,26,27,29,33,43,48-50,56,63,65,73,74,78,81,82]。ほかにTiangen ($n = 8$) [28,32,37,58,60,61,66,68]、Epicentre / MasterPure ($n = 6$) [7,47,52,55,57,75]、Omega Bio-tek / E.Z.N.A. ($n = 6$) [25,31,38,39,64,71]などが多く用いられた。

シーケンシングにはIllumina MiSeqが最も多く、39研究で用いられた[9,24-27,29,30,32-35,37,41-43,45,46,48,51-58,63-65,71-81]。ほかにIllumina HiSeq ($n = 5$) [28,36,44,60,61]やNovaSeq ($n = 5$) [31,40,49,66,67]が使われた。現在は旧式となった454 GS-FLXまたはGS Juniorのパイロシーケンシング ($n = 5$) [7,50,68-70]、PacBio RS-IIまたはSequel ($n = 3$) [38,39,82]、Ion Torrent PGM[62]など、別の装置も使用された。2研究は、口腔分類群をプローブで同定するHOMINGS (The Forsyth Institute) を用いた[47,59]。

16S rRNA遺伝子の超可変領域ではV3-V4が圧倒的に多く ($n = 37$) [9,24,25,27-29,31-34,36,40-46,49,51,53-55,57-60,63,64,66,67,71,72,74,75,77-79]、次いでV1-V3 ($n = 8$) [7,35,50,68-70,76,81]、V4 ($n = 6$) [26,52,61,65,73,80]であった。そのほか、V1-V2 ($n = 3$) [48,56,62]、全長のV1-V9 ($n = 3$) [38,39,82]、V4-V5[30]が標的となった。

バイオインフォマティクス、多様性解析、統計手法

採用研究の16S rRNA配列データ処理には異質性があった。初期の研究は操作的分類単位 (OTU) に基づく処理を主に用い、多くはUPARSE[24,25,28,29,37,62,64,66,67,71]またはUCLUST[7,39,50,52,53,58,70,77]で配列同一性97%のクラスタリングを行っていた。少数の研究は99%のOTU同一性を報告した[32,46,61,74]。複数のOTU研究はMothur[83]を主な処理系として、またはキメラ除去、 α 多様性推定など後段の多様性解析・OTU処理に使用した[28,30,34,36,49,60,63,68-70,81,82]。

近年の研究では、アンプリコン配列変異体 (ASV) に基づくノイズ除去が増え、主にQIIME2[85]内、またはRで直接DADA2[84]を使用した[26,31,38,40,42,43,45,51,55-57,65,72,73,76,78,79]。Deblur[86]は、QIIME2を用いる一部の処理で使用された[44,54,61,80]。

分類学的な割り当てには整備された参照データベースを用い、SILVA[25,26,28,29,32,36,41,42,44,46,49,54,57,60,66,67,69,72,79,80,82]、Human Oral Microbiome Database (HOMB) [87]またはその拡張版[9,31,35,38,39,43,48,52,53,55,56,62,64,68,71,73,78,81]、Greengenes[34,40,50,58,61,65,74,76]、EzBioCloud[51]が多かった。一部の研究は、HOMINGSやProbeSeqなどのプローブ法・BLAST法による種・属レベルの同定を、主解析または補完的解析として報告した[27,33,47,59,75,77]。

α 多様性は、単一の微生物群集・検体内の種の豊富さと均等度を表す。全研究が既存の指標を用いて報告しており、ShannonとChao1が最も多かった。ほかにSimpson、ACE、観察OTU / ASV数、Faithの系統的多様性、Pielouの均等度、Goodの網羅率、種の豊富さの推定値などが処理系に応じて使われた (研究別の詳細は表1) 。検体・群の間の群集組成の違いを表す β 多様性も広く評価され、Bray-Curtis非類似度、重み付き・重みなしUniFrac距離が多く用いられた。主座標分析 (PCoA) 、非計量多次元尺度構成法 (NMDS) 、主成分分析 (PCA) で可視化し、置換による多変量分散分析 (PERMANOVA) 、類似性分析 (ANOSIM) 、距離行列を用いた置換多変量分散分析 (ADONIS) 、または関連する多変量法で検定した (表1) 。統計検定は主にノンパラメトリック比較で、Wilcoxon順位和検定、Mann-Whitney U検定、Kruskal-Wallis検定などを用いた。有意水準は一般に $p < 0.05$ とし、多重比較には偽発見率 (FDR) によるP値補正が多く用いられた。

分類と多様性の解析に加え、PICRUSTまたはPICRUST2による機能推定[24,28,38,40,49,65,70,71]、メタゲノム・メタトランスクリプトーム解析[35,68,82]、分類などのための統合機械学習手法[41,44,48,49,54,55,58,59,64,65,73,78]を用いた研究もあった。訳注：この段落の機械学習の目的は、原文が「for classification or」の後で途切れており、記載されていない目的を補っていない。

微生物の多様性と組成

小児の口腔マイクロバイームでは、Firmicutes、Bacteroidetes、Proteobacteria、Actinobacteria、Fusobacteriaなどの主要な門が優占していた。健康・疾患の双方で頻繁に報告された属は、Streptococcus、Veillonella、Neisseria、Rothia、Prevotella、Haemophilus、Actinomyces、Granulicatella、Leptotrichia、Porphyromonas、Fusobacteriumであった (表1) 。

う蝕関連群集では、Streptococcus mutans、Scardovia wiggsiae、Lactobacillus spp.、Veillonella、Prevotella、Selenomonas、Dialister、Bifidobacterium各属など、酸産生性・耐酸性分類群の存在量増加が報告された[7,30,31,33,36,42-44,49,51,52,59,65-67,69,70,73-75,77,80,82]。健康または無う蝕のプロファイルでは、Rothia、Neisseria、Haemophilus、Corynebacterium、Capnocytophaga、Lautropia、Kingella各属が多かった[27,33,37,39,48,49,59,62,69,73,75,77,78,82]。病変・部位に特異的な特徴も示され、象牙質と表面下プラークは唾液より疾患を強く識別した[30,75,81]。 α 多様性の結果は一様でなかった。う蝕やS-ECCで低い多様性

を報告した研究がある一方[30,43,65,80]、特に初期疾患[27,41,49]や重度・進行病変[58,60,67]では、種の豊富さが高い、または有意差がないという報告もあった。縦断研究では初期のマイクロバイームが後のう蝕発症を予測し[7,9,72,73,76,78]、介入研究ではプロバイオティクスやフッ化ジアンミン銀 (SDF) 処置後に群集の再編が示された[43,79-81]。

歯肉炎は、*Fusobacterium*、*Campylobacter*、*Selenomonas*、*Treponema*、*Dialister*、*Porphyromonas*などの嫌気性・炎症関連属の増加と一貫して関連した[45,56,57]。健康な対照群では、*Rothia*、*Neisseria*、*Kingella*、*Haemophilus*、*Actinomyces*の出現頻度が高かった[45,57]。歯肉炎で α 多様性が高いという研究がある一方[57]、明瞭な組成変化があっても群間の重なりが観察された研究もあった[45,56]。

歯のフッ素症群では、*Kingella*、*Capnocytophaga*、*Schaalia*、*Actinomyces*、*Bifidobacterium*各属や *Streptococcus oralis* 関連分類群など、健康との関連が想定される分類群が減少していた。一方、*Streptococcus* 属 (非ミュータンス連鎖球菌を含む)、*Gemella*、*Prevotella*、*Lactococcus*、*Fusobacterium* 各属の種など、酸産生性やデイスバイオーシスとの関連が多く報告される分類群が増加していた[38,61]。MIH の細菌群集では全体構造が概ね保たれていたが、*Streptococcus* 属と *Mannheimia* sp. に割り当てられた特定の ASV が MIH の重症度とう蝕リスクに関連し、重症例では多様性の低下が観察された[26]。

外因性黒色着色では、*Actinomyces*、*Cardiobacterium*、*Corynebacterium*、*Tannerella* 各属や、鉄・硫黄に関連する分類群が多い、特有で比較的安定した群集が示された[29,63,64]。黒色着色が、う蝕有病割合の低さや、健康群・う蝕群とは異なる群集ネットワーク構造に関連するという研究もあった[25,28,50,58]。

口臭では、*Leptotrichia*、*Peptostreptococcus*、*Prevotella*、*Actinomyces* 各属などの舌に関連する嫌気性菌と、*Saccharibacteria* 門 (TM7) の増加が特徴的であった[68,71]。硫黄代謝・硫化水素産生経路も増加していた[68,71]。ネットワーク解析では、健康な小児では唾液にあった微生物の中心的な結び付きが、口臭では舌苔へ移ることが示された[68]。

地図状舌では、病変に特異的に *Prevotella oris* と *Catonella*、*Oribacterium*、*Bacillus* 各属が増加し、*Streptobacillus* 属が減少していた[24]。 α 多様性に有意差はなかったが、 β 多様性では病変と対照が明瞭に分離し、機能変化も予測された[24]。

全身疾患や症候群は、口腔マイクロバイームと疾患の関係を修飾していた。脳性麻痺と重度う蝕のある小児では、*Prevotella*、*Fusobacterium*、*Porphyromonas* 各属と *Saccharibacteria* 門が増え、病変重症度とともに耐酸性分類群が増加した[34]。HIV 感染のある若年者では *Corynebacterium* などの健康関連分類群が減少し、微生物叢と歯周炎の関連も変化していた[55]。喘息とう蝕の併存では、*Veillonella* 属、*Prevotella loescheii*、*Prevotella histicola* が多く、*Neisseria oralis* が少なかった[53]。CLP 研究では、唾液またはプラークで *Streptococcus*、*Prevotella*、*Porphyromonas*、*Neisseria*、*Haemophilus* 各属が増え、*Rothia*、*Veillonella* などが減少した[35,40,74]。CLP コホートでは転写活性、ネットワーク構造、予測代謝経路が変わり、デイスバイオーシスは存在量のみより機能・ネットワークのレベルで明瞭なことが多かった[35,40]。術前の *Porphyromonas*、*Tannerella*、*Prevotella* 各属の増加は術後炎症リスクの高さを予測し、*Neisseria* sp. と *Veillonella parvula* は、より良好な臨床転帰に関連していた[74]。

考察

本システムティックレビューでは、NGSによる16S rRNA遺伝子シーケンシングで、小児の様々な口腔疾患におけるマイクロバイオームを調べた61研究のエビデンスを統合した。事前の適格基準に従い、包括的な参照データベースと解析手順に支えられた、細菌群集の解析法として確立している16S rRNA研究のみを採用した[1,12,83]。方法を一つに限定することで、異なるシーケンシング技術を組み合わせる追加の複雑さを避けた。それでも、採取法、16S rRNA遺伝子の標的超可変領域、機器、データ処理、解析枠組みには大きな異質性が残り、研究間の直接比較が制限された。う蝕、特に乳幼児う蝕が大半を占め、その他の口腔・全身状態の研究は相対的に少なかった。疾患区分を通じて、ばらつきのあるα多様性変化より、群集組成の変化が一貫して観察された。結果は、小児口腔のディスバイオーシスの生態学的パターンを示すとともに、方法の標準化と、より確かな縦断的エビデンスの必要性を強調する。

疾患を横断する統合

エビデンス全体を検討すると、一次研究の報告にいくつかの共通パターンがあった。第一に、小児の口腔マイクロバイオームは、主要な門 (Firmicutes、Bacteroidota、Proteobacteria、Actinobacteria、Fusobacteria) と、Streptococcus、Veillonella、Neisseria、Rothia、Prevotella、Haemophilus、Actinomycesなどの繰り返し現れる属が優占していた。多様性の変化より組成変化が一貫し、β多様性の有意な分離と分類群の再編がみられる一方、α多様性は大きく変動した。機能・ネットワークの変化も分類上の違いだけより顕著なことが多く、特に糖質代謝、酸ストレス、硫黄代謝、宿主との相互作用、微生物侵入に関わる経路で認められた。第二に、多くの状態は、より広いディスバイオーシスの軸に沿うようにみえた。疾患関連群集では、ミュータンス連鎖球菌やScardovia、Lactobacillus、Prevotella、Selenomonas、Dialister各属など、酸産生、嫌気性、タンパク質分解、炎症に関連する生態状態の分類群が多かった。一方、Veillonella、Fusobacterium、Campylobacter、Porphyromonas各属の関連は、疾患と研究によって変動した。健康関連群集ではLautropia、Neisseria、Rothiaなどが多く、Haemophilus、Corynebacterium、Kingellaの関連は、口腔の状態、生態学的背景、分類の解像度、方法によって異なった。う蝕、歯肉炎、フッ素症、口臭などでは、糖質発酵、タンパク質分解、硫黄代謝、嫌気呼吸の増加と整合する機能像を伴うことが多かった。ただしMIHでは一般に変化が小さく、一貫性も乏しく、一様な疾患関連ディスバイオーシスより局所的な生態変動と整合した。第三に、疾患の識別は生息部位に強く影響された。プラークと病変由来検体、特に象牙質や表面下プラークは唾液より強く疾患を分離し、舌苔は口臭や粘膜の状態で特に有用だった。これは部位別採取の重要性を示し、病態に直接関わる解剖学的部位と採取法を一致させると、生物学的な関連性を高められる可能性を示唆する。最後に、年齢、食事、口腔衛生、エナメル質の健全性、全身疾患、炎症・遺伝的背景などの宿主・環境因子は、ディスバイオーシスの現れ方を大きく修飾し、研究間の異質性の多くを説明した。これらは、異質な研究間の質的な一貫性として解釈すべきであり、統合推定値ではない。

疾患状況ごとの微生物パターンの解釈

複数の研究で、う蝕関連群集は酸産生性・耐酸性の群集に繰り返し富んでいた。これらは発酵性糖質の多い環境や低pHに機能的に適応しており、う蝕発症に関する従来の生態学的プラーク仮説を反映する。対照的に、健康関連のプロファイルでは、硝酸還元、酸素耐性、生態学的安定性に関連する常在属の存在量が多いことが特徴的だった。

同様に、小児の歯肉炎と初期歯周炎症では、成人の歯周ディスバイオーシスと類似した、嫌気性・炎症関連群集の増加が認められた[84]。これは、小児の初期炎症性ディスバイオーシスが成人疾患と基本的な分類学的特徴を共有し、独立した小児特有の状態ではなく連続的な過程を表す可能性を示す。MIHやフッ素症などの

発育性エナメル質異常では、より小さいものの識別可能なパターンがあり、群集全体が安定していても、エナメル質の基質変化が部位特異的な微生物の増加を促す可能性が示唆される。

外因性黒色着色 (EBS) には、鉄・硫黄関連群集に富む独自の微生物像があった。この表現型は低いう蝕有病割合と関連しうるため、色素沈着が病態ではなく安定した生態構成を反映する可能性がある[85]。臨床的には、黒色着色を単なる審美上の問題と捉える見方に問いを投げかけ、生態学的表現型と疾患状態を区別する重要性を示す。このような微生物像がう蝕への抵抗性をもたらすかを理解することは、小児の予防戦略やリスク評価に役立つ。

口臭は舌苔の嫌気性菌と硫黄代謝経路に一貫して関連し、揮発性硫黄化合物 (VSC) 産生の機能的な要因と整合していた[68,71]。地図状舌でも病変特異的な微生物増加がみられ、非う蝕性の状態でも部位特異性が重要であることを示した[24]。これらは、口腔の状態が全体的な多様性指標より特定の生態学的再編によってよく特徴づけられ、舌苔など目的部位の採取は、唾液やプラーク全体の採取だけより疾患識別に優れるという概念を補強する。診断・研究の採取法を対象の生物学的部位と密接に対応させると、感度と解釈可能性を改善できることが示唆される。

全身疾患や症候群は、口腔微生物の生態が局所のプラークと宿主の相互作用だけでなく、宿主免疫、炎症調節、全身の生理的制約によっても形作られることを示す。脳性麻痺と重度う蝕のある小児では、Prevotella、Fusobacterium、Porphyromonas各属とSaccharibacteria門の増加がみられた。これは免疫機能変化、運動障害によるプラーク停滞、慢性の軽度炎症が合わさり、嫌気性でディスバイオーシスを伴う群集に有利な環境を作ることを反映すると解釈される[34]。慢性炎症性の呼吸器疾患である喘息とう蝕の併存では、Veillonella属、Prevotella loescheii、Prevotella histicolaが多く、Neisseria oralisが少なかった。全身の炎症や気道疾患が、粘膜の免疫を介した変化や唾液因子を通じ、特定分類群に適した環境を変えて口腔の組成に影響するという知見と整合する[53]。周産期に感染したHIVではCorynebacteriumを含む健康関連属の減少がみられ[55]、免疫不全と口腔ディスバイオーシス、日和見的定着、歯周症状への感受性の関連という臨床観察に沿っている。これらは、口腔マイクロバイオームが孤立した生態系ではなく、統合された宿主・微生物ネットワークの一部であるという広い枠組みを示す。口腔マイクロバイオームと全身の健康の双方向の相互作用は既報にもあり[86]、口腔ディスバイオーシスが全身の炎症経路を悪化させ、全身状態が免疫調節や宿主・微生物の相互作用を通じて口腔の均衡を変えうることを示している[87,88]。

多様性と機能の推定

α多様性の所見は疾患と部位によって異なり、多様性指標だけでは小児口腔疾患のマーカーとして不十分であることを補強する。この不一致には、生物学的・方法論的な変動の双方が関わると考えられる。口腔内の部位、疾患の段階と重症度、歯列段階、年齢、食事、地理的な集団の違いなどは群集組成に影響する。同様に、採取法、DNA抽出、プライマー、標的超可変領域、機器、シーケンス深度、データ処理、多様性指標、統計解析の違いも推定値に大きく影響しうる。したがって、α多様性の不一致は、真の生物学的ディスバイオーシスではなく方法の違いを一部反映する可能性があり、慎重に解釈すべきである。こうしたパターンは、小児・青年におけるより広い系統的エビデンスとも整合する。すなわち、多様性低下だけでなく群集組成がう蝕発症の基盤となり、糖質代謝などの機能的特性が関連を支えるという知見である[5,89]。

存在量の差と「バイオマーカー」の探索法 (LEfSe、DESeq2、MaAsLin2、ノンパラメトリック検定など) にも異質性があった。組成データの性質、ゼロの多さ、多重検定補正、共変量調整への対応は一貫していなかった。そのため、特に食事、口腔衛生、年齢、う蝕経験、抗菌薬曝露、シーケンシングのバッチなどの交絡が十分に制御されていない場合、報告された「バイオマーカー」は慎重に解釈すべきである[90]。この異質

性は疾患関連分類群の研究間変動に寄与し、状態・採取部位の直接比較を制限すると考えられる。16S rRNAデータの多くは、相対存在量の合計が一定になる組成データである。したがって、一つの分類群の見かけ上の増加は、絶対量が変わらなくても他の分類群の減少から生じうる。これにより偽陽性の関連が増えたり、効果の方向がゆがんだりする可能性がある[91]。

複数の採用研究はPICRUST2などの予測機能推定ツールを取り入れ、16S rRNAデータから微生物群集の代謝能力を推定した[24,28,38,40,49,55,65,70,71]。疾患状態では、糖質代謝、酸ストレス応答、硫黄代謝、侵入に関わる経路の増加が示された。一部の研究は疾患予測を高めるため機械学習も用いており[41,44,47-49,54,55,58,59,64,65,73,78,81]、微生物データを臨床的に有用なバイオマーカーへつなげる関心の高まりが示される[92]。

予測的な機能推定は代謝能力の理解に役立つが、分類群の組成から導かれる間接的な方法である。新たなショットガンメタゲノム・メタトランスクリプトーム研究は、種・株レベルの分類解像度に加え、機能経路、転写活性のある群集、バクテリオファージ集団、宿主・マイクロバイオーム相互作用を直接把握し、16S rRNA解析を補完する。これらの技術を用いた近年の小児研究では、分類群の変化を超える疾患関連の機能変化として、糖質代謝、アルギニン生合成、バイオフィーム関連機能、微生物転写活性、バクテリオファージ組成の変化が同定された[35,93-97]。これらは16S rRNAシーケンシングの代替ではなく補完として捉えるべきであり、分類学的解析に病因の理解を加えるものである。

本レビューの強みと限界

本レビューは、NGSを用いた小児の口腔マイクロバイオーム研究を、多様な状態にわたって方法論、生態、機能の視点から包括的に統合した。採用研究はすべて、明確に定義された健康または無う蝕の対照を用い、複数の研究は同一対象内比較も行っており、部位特異的な微生物変化の根拠を強めている。

採取、DNA抽出、プライマー、標的領域、参照データベース、処理手順の異質性が大きく、研究間の直接比較を制限し、定量的メタ解析を不可能にした。また、横断研究が多いため、微生物変化と疾患発症の因果関係は推論しにくい。食事、抗菌薬曝露、口腔衛生など重要な交絡の報告と調整は一貫せず、中等度のバイアスリスクの主因となった。さらに、本レビューは細菌群集だけを対象とした。真菌、ウイルス、古細菌、その他の真核微生物は範囲外である。これらは物理的付着、化学シグナル、代謝交換などの界をまたぐ関係を通じて細菌と相互作用し、口腔群集を形作るというエビデンスが増えている[98]。したがって、口腔の微生物生態は細菌組成だけでなく、空間構成、バイオフィーム構造、複雑な種間相互作用にも左右される[99,100]。今後これらを組み込むことで、小児の口腔の健康と疾患を支える生態・機能機序をより包括的に理解できる可能性がある。同様に、ショットガンメタゲノム・メタトランスクリプトーム解析の進歩は、種レベルの解像度と群集の機能解析を可能にし、研究を分類学的記述の先へ広げている。今回の範囲外だが、今後の小児研究の重要な方向である。有意な結果ほど公表されやすいため出版バイアスが影響した可能性があり、英語論文と16S rRNA法への限定によって関連する根拠を除外した可能性もある。これらの限界は、厳密さ、標準化、縦断的設計を備えた研究の必要性を示す。

臨床実践と研究への示唆

今後の小児口腔マイクロバイオーム研究は、再現性、研究間比較、定量的統合を改善するため、方法の標準化を優先すべきである。部位に合わせた標準的な採取法は、診断精度を高め、有意義なメタ解析を可能にする。乳児期から青年期への発達の経過を捉える縦断的デザインを採用することも必要である。交絡の報告を充実に、健康な対照群を一貫して含めることで、関連の信頼性が高まり、標的を絞った予防・治療戦略の開発を支えられる。分類学的な解析に、機能的マルチオミクス、生態ネットワーク、宿主応答のデータを統合し、小児口腔疾患の生態・分子機序をより包括的に理解する必要がある。こうした進展は、疾患関連の微生物像の同定、バイオマーカー探索、より精密な微生物に基づく診断・予防戦略を支えると考えられる (図3)。

図3. 小児口腔マイクロバイオーム研究における現在の根拠、方法論上の課題、限界、今後の優先事項の概観。本レビューの主要な知見を、根拠に影響する方法論的課題・限界と統合し、今後の研究と臨床応用の優先事項を示す (BioRenderで作成)。本訳は図注のみを収録する。

結論

本レビューは、小児の口腔疾患が、全体の多様性の一様な変化ではなく、微生物群集の組成と機能の再編に関連することを示す。疾患を通じて、嫌気性分類群の増加、健康関連常在菌の減少、糖質代謝・酸ストレス・炎症に関わる機能経路の変化が特徴的である。これらは部位に強く依存し、プラーク、象牙質、舌苔は唾液より明瞭な疾患シグナルを示す。根拠を強め、病態機序を理解し、小児歯科で信頼できる診断・予防戦略に知見をつなげるには、分類学的解析と、ショットガンメタゲノムやメタトランスクリプトームなどの補完的機能解析を統合した、適切な縦断研究が必要である。

補足資料

補足資料のファイル

RoB_Traffic_light_Supplementary.docx (原著の別ファイル。本文訳には収録していない)。

謝辞

著者らは、検索方法の作成と改良、データベース選択の助言、包括的・系統的な文献取得への専門的支援を行ったHealth Sciences LibrarianのLynne Knappに深く感謝する。その支援は本レビューの質と厳密さに不可欠であった。

資金提供

本研究は、ヨルダン・アンマンのApplied Sciences Private Universityから授与された博士課程奨学金の一環として実施され、New Zealand Dental Research Foundation (NZDRF) の助成 [RF0005 2025] を受けた。

利益相反の開示

著者らから潜在的な利益相反の報告はなかった。

データ利用可能性に関する声明

本研究では新たなデータを作成または解析していないため、データ共有は本論文に適用されない。

補足資料へのアクセス

本論文の補足データは <https://doi.org/10.1080/20002297.2026.2723644> から参照できる。

参考文献 (原文書誌情報)

1. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192(19):5002-5017. doi: 10.1128/JB.00542-10

原文XML識別子 : DOI 10.1128/JB.00542-10 ; PMCID PMC2944498 ; PMID 20656903。

2. Bostanghadiri N, Kouhzad M, Taki E, et al. Oral microbiota and metabolites: key players in oral health and disorder, and microbiota-based therapies. *Front Microbiol.* 2024;15. doi: 10.3389/fmicb.2024.1431785

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fmicb.2024.1431785 ; PMCID PMC11368800 ; PMID 39228377。

3. Zaura E, Keijser BJ, Huse SM, et al. Defining the healthy “core microbiome” of oral microbial communities. *BMC Microbiol.* 2009;9(1):259. doi: 10.1186/1471-2180-9-259

原文XML識別子 : DOI 10.1186/1471-2180-9-259 ; PMCID PMC2805672 ; PMID 20003481。

4. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(12):745-759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41579-018-0089-x ; PMCID PMC6278837 ; PMID 30301974。

5. Alharbi SG, Almushayt AS, Bamashmous S, et al. The oral microbiome of children in health and disease-a literature review. *Front Oral Health.* 2024;5. doi: 10.3389/froh.2024.1477004

原文XML識別子 : DOI 10.3389/froh.2024.1477004 ; PMCID PMC11534731 ; PMID 39502321。

6. Martino C, Dilmore AH, Burcham ZM, et al. Microbiota succession throughout life from the cradle to the grave. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(12):707-720. doi: 10.1038/s41579-022-00768-z

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41579-022-00768-z ; PMCID PMC12875531 ; PMID 35906422。

7. Simon-Soro A, Sherriff A, Sadique S, et al. Combined analysis of the salivary microbiome and host defence peptides predicts dental disease. *Sci.* 2018;8(1):1484. doi: 10.1038/s41598-018-20085-x

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41598-018-20085-x ; PMCID PMC5784018 ; PMID 29367728。

8. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology.* 2003;149(Pt 2):279-294. doi: 10.1099/mic.0.26082-0

原文XML識別子 : DOI 10.1099/mic.0.26082-0 ; PMID 12624191。

9. Dzidic M, Collado MC, Abrahamsson T, et al. Oral microbiome development during childhood: an ecological succession influenced by postnatal factors and associated with tooth decay [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *ISME J.* 2018;12(9):2292-2306. doi: 10.1038/s41396-018-0204-z

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41396-018-0204-z ; PMCID PMC6092374 ; PMID 29899505。

10. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):137-143. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.006

原文XML識別子 : DOI 10.1016/j.phrs.2012.11.006 ; PMID 23201354。

11. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-214. doi: 10.1038/nature11234

原文XML識別子 : DOI 10.1038/nature11234 ; PMCID PMC3564958 ; PMID 22699609。

12. Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, et al. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(7):410-422. doi: 10.1038/s41579-018-0029-9

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41579-018-0029-9 ; PMID 29795328。

13. Crielaard W, Zaura E, Schuller AA, et al. Exploring the oral microbiota of children at various developmental stages of their dentition in the relation to their oral health. *BMC Med Genomics*. 2011;4(1):22. doi: 10.1186/1755-8794-4-22

原文XML識別子 : DOI 10.1186/1755-8794-4-22 ; PMCID PMC3058002 ; PMID 21371338。

14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. n71. doi: 10.1136/bmj.n71

原文XML識別子 : DOI 10.1136/bmj.n71 ; PMCID PMC8005924 ; PMID 33782057。

15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4

原文XML識別子 : DOI 10.1186/s13643-016-0384-4 ; PMCID PMC5139140 ; PMID 27919275。

16. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898

原文XML識別子 : DOI 10.1136/bmj.l4898 ; PMID 31462531。

17. Munn Z, Barker TH, Moola S, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evid Synth*. 2020;18(10):2127-2133.

原文XML識別子 : DOI 10.11124/JBISIRIR-D-19-00099 ; PMID 33038125。

18. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): an R package and shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12(1):55-61. doi: 10.1002/jrsm.1411

原文XML識別子 : DOI 10.1002/jrsm.1411 ; PMID 32336025。

19. De Jesus VC, Khan MW, Mittermuller B-A, et al. Characterization of supragingival plaque and oral swab microbiomes in children with severe early childhood caries. *Front Microbiol*. 2021;12. doi: 10.3389/fmicb.2021.683685

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fmicb.2021.683685 ; PMCID PMC8267818 ; PMID 34248903。

20. De Jesus VC, Mittermuller B-A, Hu P, et al. Genetic variants in taste genes play a role in oral microbial composition and severe early childhood caries. *iSci*. 2022;25(12):105489. doi: 10.1016/j.isci.2022.105489

原文XML識別子 : DOI 10.1016/j.isci.2022.105489 ; PMCID PMC9668735 ; PMID 36404915。

21. De Jesus VC, Mittermuller BA, Hu P, et al. Association between downstream taste signaling genes, oral microbiome, and severe early childhood caries [Article]. *Int*. 2023;24(1).

原文XML識別子 : DOI 10.3390/ijms24010081 ; PMCID PMC9820665 ; PMID 36613519。

22. Wang Y, Zhang J, Chen X, et al. Profiling of oral microbiota in early childhood caries using single-molecule real-time sequencing. *Front Microbiol*. 2017;8:2244. doi: 10.3389/fmicb.2017.02244

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fmicb.2017.02244 ; PMCID PMC5694851 ; PMID 29187843。

23. Wang Y, Wang S, Wu C, et al. Oral microbiome alterations associated with early childhood caries highlight the importance of carbohydrate metabolic activities. *mSystems*. 2019;4(6). doi: 10.1128/msystems.00450-19

原文XML識別子 : DOI 10.1128/msystems.00450-19 ; PMCID PMC6832018 ; PMID 31690590。

24. You Y, He Y, Huang P. Characterization of lingual microbiota in pediatric geographic tongue. *Turk J Pediatr.* 2024;66(4):448-456. doi: 10.24953/turkjpediatr.2024.4638

原文XML識別子 : DOI 10.24953/turkjpediatr.2024.4638 ; PMID 39387425。

25. Zheng L, Cao T, Xiong P, et al. Characterization of the oral microbiome and gut microbiome of dental caries and extrinsic black stain in preschool children. *Front Microbiol.* 2023;14. doi: 10.3389/fmicb.2023.1081629

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fmicb.2023.1081629 ; PMCID PMC10103904 ; PMID 37065128。

26. Jung M, Boutin S, Simon MM, et al. Comparative analysis of oral microbiome in molar-incisor-hypomineralization vs healthy age-matched controls. *Microbiol.* 2025;13(5). doi: 10.1128/spectrum.02897-24

原文XML識別子 : DOI 10.1128/spectrum.02897-24 ; PMCID PMC12054143 ; PMID 40162761。

27. Karched M, Alyahya A, Khalaf ME, et al. Comparative analysis of salivary cytokine profiles and oral microbial composition in caries-active and caries-free children. *J Dent.* 2025;154:105611. doi: 10.1016/j.jdent.2025.105611

原文XML識別子 : DOI 10.1016/j.jdent.2025.105611 ; PMID 39921084。

28. Chen Y, Dou G, Wang D, et al. Comparative microbial profiles of caries and black extrinsic tooth stain in primary dentition. *Caries Res.* 2021;55(4):310-321. doi: 10.1159/000517006

原文XML識別子 : DOI 10.1159/000517006 ; PMID 34247164。

29. Chen L, Zhang Q, Wang Y, et al. Comparing dental plaque microbiome diversity of extrinsic black stain in the primary dentition using illumina MiSeq sequencing technique. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):269. doi: 10.1186/s12903-019-0960-9

原文XML識別子 : DOI 10.1186/s12903-019-0960-9 ; PMCID PMC6892020 ; PMID 31796065。

30. Hurley E, Barrett MPJ, Kinirons M, et al. Comparison of the salivary and dentinal microbiome of children with severe-early childhood caries to the salivary microbiome of caries-free children. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):13. doi: 10.1186/s12903-018-0693-1

原文XML識別子 : DOI 10.1186/s12903-018-0693-1 ; PMCID PMC6332856 ; PMID 30642327。

31. Lin X, Wang Y, Ma Z, et al. Correlation between caries activity and salivary microbiota in preschool children. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13. doi: 10.3389/fcimb.2023.1141474

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fcimb.2023.1141474 ; PMCID PMC10126836 ; PMID 37113131。

32. Tu Y, Zhou Z, Shu C, et al. The crosstalk between saliva bacteria and fungi in early childhood caries. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12. doi: 10.3389/fcimb.2022.845738

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fcimb.2022.845738 ; PMCID PMC8884336 ; PMID 35237536。

33. Qudeimat MA, Alyahya A, Karched M, et al. Dental plaque microbiota profiles of children with caries-free and caries-active dentition. *J Dent.* 2021;104:103539. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103539

原文XML識別子 : DOI 10.1016/j.jdent.2020.103539 ; PMID 33248211。

34. Liu M, Shi Y, Wu K, et al. From mouth to brain: distinct supragingival plaque microbiota composition in cerebral palsy children with caries. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12. doi: 10.3389/fcimb.2022.814473

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fcimb.2022.814473 ; PMCID PMC9037539 ; PMID 35480234。

35. Funahashi K, Shiba T, Watanabe T, et al. Functional dysbiosis within dental plaque microbiota in cleft lip and palate patients. *Prog Orthod.* 2019;20(1):11. doi: 10.1186/s40510-019-0265-1

原文XML識別子 : DOI 10.1186/s40510-019-0265-1 ; PMCID PMC6431681 ; PMID 30906959。

36. Manzoor M, Lommi S, Furuholm J, et al. High abundance of sugar metabolisers in saliva of children with caries. *Sci Rep.* 2021;11(1):4424. doi: 10.1038/s41598-021-83846-1

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41598-021-83846-1 ; PMCID PMC7904847 ; PMID 33627735。

37. Chen T, Shi Y, Wang X, et al. High-throughput sequencing analyses of oral microbial diversity in healthy people and patients with dental caries and periodontal disease. *Mol Med Report*. 2017;16(1):127-132. doi: 10.3892/mmr.2017.6593

原文XML識別子 : DOI 10.3892/mmr.2017.6593 ; PMCID PMC5482155 ; PMID 28534987。

38. Luo S, Shao R, Hong Y, et al. Identifying the oral microbiome of adolescents with and without dental fluorosis based on full-length 16S rRNA gene sequencing. *Front Microbiol*. 2024;15(pagination). doi: 10.3389/fmicb.2024.1296753

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fmicb.2024.1296753 ; PMCID PMC10876846 ; PMID 38380100。

39. Yang X, He L, Yan S, et al. The impact of caries status on supragingival plaque and salivary microbiome in children with mixed dentition: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):319. doi: 10.1186/s12903-021-01683-0

原文XML識別子 : DOI 10.1186/s12903-021-01683-0 ; PMCID PMC8229229 ; PMID 34172026。

40. Jiang W, Yan Z, Chen Z, et al. Investigating oral microbiome profiles in patients with cleft lip and palate compared with the healthy control. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):623. doi: 10.1186/s12903-024-04387-3

原文XML識別子 : DOI 10.1186/s12903-024-04387-3 ; PMCID PMC11134767 ; PMID 38807164。

41. Alia-García E, Ponce-Alonso M, Saralegui C, et al. Machine learning study in caries markers in oral microbiota from monozygotic twin children. *Diagnostics*. 2021;11(5):835. doi: 10.3390/diagnostics11050835

原文XML識別子 : DOI 10.3390/diagnostics11050835 ; PMCID PMC8148599 ; PMID 34066599。

42. Wang Y, Zhang Y, Pan T, et al. Metabolic differences of the oral microbiome related to dental caries - A pilot study. *Arch Oral Biol*. 2022;141:105471. doi: 10.1016/j.archoralbio.2022.105471

原文XML識別子 : DOI 10.1016/j.archoralbio.2022.105471 ; PMID 35689993。

43. Paul B, Sierra MA, Xu F, et al. Microbial population shift and metabolic characterization of silver diamine fluoride treatment failure on dental caries. *PLoS One*. 2021;16(3):e0242396. doi: 10.1371/journal.pone.0242396

原文XML識別子 : DOI 10.1371/journal.pone.0242396 ; PMCID PMC7959385 ; PMID 33720954。

44. Lee E, Park S, Um S, et al. Microbiome of saliva and plaque in children according to age and dental caries experience. *Diagnostics*. 2021;11(8):1324. doi: 10.3390/diagnostics11081324

原文XML識別子 : DOI 10.3390/diagnostics11081324 ; PMCID PMC8393408 ; PMID 34441259。

45. Wirth R, Maróti G, Lipták L, et al. Microbiomes in supragingival biofilms and saliva of adolescents with gingivitis and gingival health. *Oral Dis*. 2022;28(7):2000-2014. doi: 10.1111/odi.13883

原文XML識別子 : DOI 10.1111/odi.13883 ; PMID 33876475。

46. Nagai N, Homma H, Sakurai A, et al. Microbiomes of colored dental biofilms in children with or without severe caries experience. *Clin Exp Dent Res*. 2020;6(6):659-668. doi: 10.1002/cre2.317

原文XML識別子 : DOI 10.1002/cre2.317 ; PMCID PMC7745070 ; PMID 32767520。

47. Manning S, Xiao J, Li Y, et al. Novel clustering methods identified three caries status-related clusters based on oral microbiome in Thai Mother-Child dyads. *Genes (Basel)*. 2023;14(3):641. doi: 10.3390/genes14030641

原文XML識別子 : DOI 10.3390/genes14030641 ; PMCID PMC10048127 ; PMID 36980913。

48. Ribeiro AA, Azcarate-Peril MA, Cadenas MB, et al. The oral bacterial microbiome of occlusal surfaces in children and its association with diet and caries. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180621. doi: 10.1371/journal.pone.0180621

原文XML識別子 : DOI 10.1371/journal.pone.0180621 ; PMCID PMC5498058 ; PMID 28678838。

49. Yang Z, Cai T, Li Y, et al. Oral microbial communities in 5-year-old children with versus without dental caries. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):400. doi: 10.1186/s12903-023-03055-2

原文XML識別子 : DOI 10.1186/s12903-023-03055-2 ; PMCID PMC10276436 ; PMID 37328866。

50. Li Y, Zou C-G, Fu Y, et al. Oral microbial community typing of caries and pigment in primary dentition. BMC Genomics. 2016;17:558. doi: 10.1186/s12864-016-2891-z

原文XML識別子 : DOI 10.1186/s12864-016-2891-z ; PMCID PMC4974685 ; PMID 27495902。

51. Nomura Y, Otsuka R, Hasegawa R, et al. Oral microbiome of children living in an isolated area in Myanmar. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(11):05. doi: 10.3390/ijerph17114033

原文XML識別子 : DOI 10.3390/ijerph17114033 ; PMCID PMC7312721 ; PMID 32517039。

52. Dinis M, Agnello M, Cen L, et al. Oral microbiome: streptococcus mutans/Caries concordant-discordant children. Front Microbiol. 2022;13. doi: 10.3389/fmicb.2022.782825

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fmicb.2022.782825 ; PMCID PMC8891984 ; PMID 35250921。

53. Cherkasov SV, Popova LY, Vivtanenko TV, et al. Oral microbiomes in children with asthma and dental caries. Oral Dis. 2019;25(3):898-910. doi: 10.1111/odi.13020

原文XML識別子 : DOI 10.1111/odi.13020 ; PMID 30561093。

54. Kasimoglu Y, Koruyucu M, Birant S, et al. Oral microbiota and dental caries data from monozygotic and dizygotic twin children. Sci Data. 2020;7(1):348. doi: 10.1038/s41597-020-00691-z

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41597-020-00691-z ; PMCID PMC7555494 ; PMID 33051450。

55. Starr JR, Huang Y, Lee KH, et al. Oral microbiota in youth with perinatally acquired HIV infection. Microbiome. 2018;6(1):100. doi: 10.1186/s40168-018-0484-6

原文XML識別子 : DOI 10.1186/s40168-018-0484-6 ; PMCID PMC5984365 ; PMID 29855347。

56. Roca C, Alkhateeb AA, Deanhardt BK, et al. Saliva sampling method influences oral microbiome composition and taxa distribution associated with oral diseases. PLoS One. 2024;19(3):e0301016. doi: 10.1371/journal.pone.0301016

原文XML識別子 : DOI 10.1371/journal.pone.0301016 ; PMCID PMC10977688 ; PMID 38547181。

57. Blufstein A, Pejic N, Spettel K, et al. Salivary microbiome and MRP-8/14 levels in children with gingivitis, healthy children, and their mothers. J Periodontol. 2024;95:1035-1047. doi: 10.1002/JPER.23-0632

原文XML識別子 : DOI 10.1002/JPER.23-0632 ; PMCID PMC11609491 ; PMID 38696461。

58. Han R, Yue J, Lin H, et al. Salivary microbiome variation in early childhood caries of children 3-6 years of age and its association with iron deficiency anemia and extrinsic black stain. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11. doi: 10.3389/fcimb.2021.628327

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fcimb.2021.628327 ; PMCID PMC8044945 ; PMID 33869076。

59. Ortiz S, Herrman E, Lyashenko C, et al. Sex-specific differences in the salivary microbiome of caries-active children. J Oral Microbiol. 2019;11(1):1653124. doi: 10.1080/20002297.2019.1653124

原文XML識別子 : DOI 10.1080/20002297.2019.1653124 ; PMCID PMC6720314 ; PMID 31497256。

60. Zhang Y, Fang J, Yang J, et al. Streptococcus mutans-associated bacteria in dental plaque of severe early childhood caries. J Oral Microbiol. 2022;14(1). doi: 10.1080/20002297.2022.2046309

原文XML識別子 : DOI 10.1080/20002297.2022.2046309 ; PMCID PMC8896182 ; PMID 35251525。

61. Wang Q, Chen X, Hu H, et al. Structural changes in the oral microbiome of the adolescent patients with moderate or severe dental fluorosis. Sci Rep. 2021;11(1):2897. doi: 10.1038/s41598-021-82709-z

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41598-021-82709-z ; PMCID PMC7859183 ; PMID 33536555。

62. Zhang D, Takeshita T, Furuta M, et al. Tongue microbiota composition and dental caries experience in primary school children. mSphere. 2021;6(2):1-10. doi: 10.1128/mSphere.01252-20

原文XML識別子 : DOI 10.1128/mSphere.01252-20 ; PMCID PMC8092142 ; PMID 33910998。

63. Li Y, Zhang Q, Zhang F, et al. Analysis of the microbiota of black stain in the primary dentition. PLoS One. 2015;10(9):e0137030. doi: 10.1371/journal.pone.0137030

原文XML識別子 : DOI 10.1371/journal.pone.0137030 ; PMCID PMC4560370 ; PMID 26340752。

64. Zhang Y, Yu R, Zhan JY, et al. Epidemiological and microbiome characterization of black tooth stain in preschool children. Front Pediatr. 2022;10. doi: 10.3389/fped.2022.751361

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fped.2022.751361 ; PMCID PMC8826690 ; PMID 35155301。

65. De Jesus VC, Mittermuller B-A, Hu P, et al. Merged cohort; oral microbiome, genetics, and sample type in severe early childhood caries: integrated analyses from a Canadian pediatric cohort. Frontiers in Microbiology, iScienceInternational Journal of Molecular Sciences. 2021, 2022, 2023.

66. Wu Y, Li G, Lyu CH, et al. Oral microbiota in preschoolers with rampant caries: a matched case-control study. Appl Microbiol Biotechnol. 2024;108(1):533. doi: 10.1007/s00253-024-13362-5

原文XML識別子 : DOI 10.1007/s00253-024-13362-5 ; PMCID PMC11634976 ; PMID 39661115。

67. Li K, Wang J, Du N, et al. Salivary microbiome and metabolome analysis of severe early childhood caries. BMC Oral Health. 2023;23(1):30. doi: 10.1186/s12903-023-02722-8

原文XML識別子 : DOI 10.1186/s12903-023-02722-8 ; PMCID PMC9850820 ; PMID 36658579。

68. Ren W, Xun Z, Wang Z, et al. Tongue coating and the salivary microbial communities vary in children with halitosis. Sci. 2016;6. doi: 10.1038/srep24481

原文XML識別子 : DOI 10.1038/srep24481 ; PMCID PMC4832241 ; PMID 27080513。

69. Chen W, Jiang Q, Yan G, et al. The oral microbiome and salivary proteins influence caries in children aged 6 to 8 years. BMC Oral Health. 2020;20(1):295. doi: 10.1186/s12903-020-01262-9

原文XML識別子 : DOI 10.1186/s12903-020-01262-9 ; PMCID PMC7592381 ; PMID 33115458。

70. Kim BS, Han DH, Lee H, et al. Association of salivary microbiota with dental caries incidence with dentine involvement after 4 years. J Microbiol Biotechnol. 2018;28(3):454-464. doi: 10.4014/jmb.1710.10028

原文XML識別子 : DOI 10.4014/jmb.1710.10028 ; PMID 29316741。

71. Zhang Y, Zhu C, Cao G, et al. Dynamic alterations of oral microbiota related to halitosis in preschool children. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11. doi: 10.3389/fcimb.2021.599467

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fcimb.2021.599467 ; PMCID PMC7952759 ; PMID 33718263。

72. Eriksen C, Boustedt K, Sonne SB, et al. Early life factors and oral microbial signatures define the risk of caries in a Swedish cohort of preschool children. Sci Rep. 2024;14(1):8463. doi: 10.1038/s41598-024-59126-z

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41598-024-59126-z ; PMCID PMC11009336 ; PMID 38605085。

73. Blostein F, Bhaumik D, Davis E, et al. Evaluating the ecological hypothesis: early life salivary microbiome assembly predicts dental caries in a longitudinal case-control study. Microbiome. 2022;10(1):240. doi: 10.1186/s40168-022-01442-5

原文XML識別子 : DOI 10.1186/s40168-022-01442-5 ; PMCID PMC9791751 ; PMID 36567334。

74. Liu L, Zhang Q, Lin J, et al. Investigating oral microbiome profiles in children with cleft lip and palate for prognosis of alveolar bone grafting. PLoS One. 2016;11(5):e0155683. doi: 10.1371/journal.pone.0155683

原文XML識別子 : DOI 10.1371/journal.pone.0155683 ; PMCID PMC4871547 ; PMID 27191390。

75. Richards VP, Alvarez AJ, Luce AR, et al. Microbiomes of site-specific dental plaques from children with different caries status. Infect Immun. 2017;85(8). doi: 10.1128/IAI.00106-17

原文XML識別子 : DOI 10.1128/IAI.00106-17 ; PMCID PMC5520424 ; PMID 28507066。

76. Grier A, Myers JA, O'Connor TG, et al. Oral microbiota composition predicts early childhood caries onset. *J Dent Res*. 2021;100(6):599-607. doi: 10.1177/0022034520979926

原文XML識別子 : DOI 10.1177/0022034520979926 ; PMCID PMC8142088 ; PMID 33356775。

77. Eriksson L, Lif Holgersson P, Johansson I. Saliva and tooth biofilm bacterial microbiota in adolescents in a low caries community. *Sci Rep*. 2017;7(1):5861. doi: 10.1038/s41598-017-06221-z

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41598-017-06221-z ; PMCID PMC5517611 ; PMID 28724921。

78. Raksakmanut R, Thanyasrisung P, Sritangsirikul S, et al. Prediction of future caries in 1-Year-Old children via the salivary microbiome. *J Dent Res*. 2023;102(6):626-635. doi: 10.1177/00220345231152802

原文XML識別子 : DOI 10.1177/00220345231152802 ; PMCID PMC10399075 ; PMID 36919874。

79. Zhang Q, Shan B, Xu X, et al. Lactiplantibacillus plantarum CCFM8724 reduces the amounts of oral pathogens and alters the oral microbiota in children with dental caries: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Nutr Assoc*. 2023;42(4):361-370. doi: 10.1080/07315724.2022.2043200

原文XML識別子 : DOI 10.1080/07315724.2022.2043200 ; PMID 35512770。

80. Skelly E, Johnson NW, Kapellas K, et al. Response of salivary microbiota to caries preventive treatment in aboriginal and torres strait islander children. *J Oral Microbiol*. 2020;12(1):1830623. doi: 10.1080/20002297.2020.1830623

原文XML識別子 : DOI 10.1080/20002297.2020.1830623 ; PMCID PMC7586720 ; PMID 33149844。

81. Sulyanto RM, Beall CJ, Berger MT, et al. Silver diamine fluoride alters microbial communities in subsurface dentin. *JADA Found Sci*. 2022;1:100004. doi: 10.1016/j.jfscie.2021.100004

原文XML識別子 : DOI 10.1016/j.jfscie.2021.100004 ; PMCID PMC13229056 ; PMID 42238656。

82. Wang Y, Zhang J, Chen X, et al. Merged cohort; profiling of oral microbiota in early childhood caries using single-molecule real-time sequencing; oral microbiome alterations associated with early childhood caries highlight the importance of carbohydrate metabolic activities. *Front Microbiol*. 2017. 2022.

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fmicb.2017.02244 ; PMCID PMC5694851 ; PMID 29187843。

83. Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Res*. 2012;41(D1):D590-D596. doi: 10.1093/nar/gks1219

原文XML識別子 : DOI 10.1093/nar/gks1219 ; PMCID PMC3531112 ; PMID 23193283。

84. Patini R, Staderini E, Lajolo C, et al. Relationship between oral microbiota and periodontal disease: a systematic review [Article]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(18):5775-5788.

原文XML識別子 : DOI 10.26355/eurev_201809_15903 ; PMID 30280756。

85. Inchingolo F, Inchingolo AM, Latini G, et al. Analysis of microbiota in black stain of children and its impact on caries risk. A systematic review. *Eur J Paediatr Dent*. 2025;26(3):192-200.

原文XML識別子 : DOI 10.23804/ejpd.2024.2191 ; PMID 39676499。

86. Peng X, Cheng L, You Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci*. 2022;14(1):14. doi: 10.1038/s41368-022-00163-7

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41368-022-00163-7 ; PMCID PMC8891310 ; PMID 35236828。

87. Tian S, Ding T, Li H. Oral microbiome in human health and diseases. *mLife*. 2024;3(3):367-383. doi: 10.1002/mlf2.12136

原文XML識別子 : DOI 10.1002/mlf2.12136 ; PMCID PMC11442140 ; PMID 39359681。

88. Unakal C, Saravanakumar R, Akpaka PE, et al. Oral microbiome and its implication on systemic diseases. *Human Microbiome*. Springer Nature Singapore; 2024. p. 201-249. doi: 10.1007/978-981-97-3790-1_7

原文XML識別子 : DOI 10.1007/978-981-97-3790-1_7。

89. Veenman F, van Dijk A, Arredondo A, et al. Oral microbiota of adolescents with dental caries: a systematic review [Systematic Review]. Arch Oral Biol. 2024;161:105933. doi: 10.1016/j.archoralbio.2024.105933

原文XML識別子 : DOI 10.1016/j.archoralbio.2024.105933 ; PMID 38447351。

90. Segata N, Izard J, Waldron L, et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation. Genome Biol. 2011;12(6):R60. doi: 10.1186/gb-2011-12-6-r60

原文XML識別子 : DOI 10.1186/gb-2011-12-6-r60 ; PMCID PMC3218848 ; PMID 21702898。

91. Gloor GB, Macklaim JM, Pawlowsky-Glahn V, et al. Microbiome datasets are compositional: and this is not optional. Front Microbiol. 2017;8:2224. doi: 10.3389/fmicb.2017.02224

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fmicb.2017.02224 ; PMCID PMC5695134 ; PMID 29187837。

92. Douglas GM, Maffei VJ, Zaneveld JR, et al. PICRUSt2 for prediction of metagenome functions. Nat Biotechnol. 2020;38(6):685-688. doi: 10.1038/s41587-020-0548-6

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41587-020-0548-6 ; PMCID PMC7365738 ; PMID 32483366。

93. Al-Hebshi NN, Baraniya D, Chen T, et al. Metagenome sequencing-based strain-level and functional characterization of supragingival microbiome associated with dental caries in children. J Oral Microbiol. 2019;11(1):1557986. doi: 10.1080/20002297.2018.1557986

原文XML識別子 : DOI 10.1080/20002297.2018.1557986 ; PMCID PMC6327923 ; PMID 30671194。

94. Baker JL, Morton JT, Dinis M, et al. Deep metagenomics examines the oral microbiome during dental caries, revealing novel taxa and co-occurrences with host molecules. Genome Res. 2021;31(1):64-74. doi: 10.1101/gr.265645.120

原文XML識別子 : DOI 10.1101/gr.265645.120 ; PMCID PMC7849383 ; PMID 33239396。

95. Chen X, Zou T, Zeng Q, et al. Metagenomic analysis reveals ecological and functional signatures of oral phageome associated with severe early childhood caries. J Dent. 2024;146:105059. doi: 10.1016/j.jdent.2024.105059

原文XML識別子 : DOI 10.1016/j.jdent.2024.105059 ; PMID 38801939。

96. Pang L, Wang Y, Ye Y, et al. Metagenomic analysis of dental plaque on pit and fissure sites with and without caries among adolescents. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11. doi: 10.3389/fcimb.2021.740981

原文XML識別子 : DOI 10.3389/fcimb.2021.740981 ; PMCID PMC8579706 ; PMID 34778105。

97. Tang Z, Xu W, Zhou Z, et al. Taxonomic and functional alterations in the salivary microbiota of children with and without severe early childhood caries (S-ECC) at the age of 3. PeerJ. 2022;10:e13529. doi: 10.7717/peerj.13529

原文XML識別子 : DOI 10.7717/peerj.13529 ; PMCID PMC9165595 ; PMID 35669952。

98. Wijesinghe GK, Nobbs AH, Bandara HMHN. Cross-kingdom microbial interactions within the oral cavity and their implications for oral disease. Curr Clin Microbiol Rep. 2023;10(2):29-35. doi: 10.1007/s40588-023-00191-9

原文XML識別子 : DOI 10.1007/s40588-023-00191-9。

99. Baker JL, Bor B, Agnello M, et al. Ecology of the oral microbiome: beyond bacteria. Trends Microbiol. 2017;25(5):362-374. doi: 10.1016/j.tim.2016.12.012

原文XML識別子 : DOI 10.1016/j.tim.2016.12.012 ; PMCID PMC5687246 ; PMID 28089325。

100. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. Nat Rev Microbiol. 2018;16(12):745-759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x

原文XML識別子 : DOI 10.1038/s41579-018-0089-x ; PMCID PMC6278837 ; PMID 30301974。

関連データ (原文XMLの末尾表示)

補足資料一覧

補足ファイル

RoB_Traffic_light_Supplementary.docx (原著の別ファイル。本文訳には収録していない)。

データ利用可能性に関する声明 (再掲)

本研究では新たなデータを作成または解析していないため、データ共有は本論文に適用されない。

原著・翻訳情報

PMID : 42730242 | DOI : 10.1080/20002297.2026.2723644

原文確認資料 : <https://www.ebi.ac.uk/europepmc/webservices/rest/PMC13564157/fullTextXML>

原著公開日 : 2026-09-10 | 翻訳日 : 2026-09-17

主文・全1表 (61研究) ・ 全3図注の日本語訳 (原図・図中文字・補足資料は原著参照)

原著・翻訳の利用条件 : CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

非公式AI翻訳・歯科医師による監修未実施。原図、図中の文字、別ファイルの補足資料は含みません。研究方法・数値・結論は原著の記述であり、個別患者への診断・治療指示ではありません。原著と最新の診療指針をご確認ください。