

日本語主本文翻訳 (表・ 図注を含む)

原題 : Harmonized multi-cohort analysis of oral microbiome development during early lifetime

著者 : Do Yeon Won、Si Yeong Kim、Seon Mi Kim、Hyewon Shin、Hee Sam Na、Jin Chung

PMID : 42741665。DOI : 10.1080/20002297.2026.2728748

原文 : <https://www.ebi.ac.uk/europepmc/webservices/rest/PMC13573508/fullTextXML>

原著著作権表示 : © 2026 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.

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

AI翻訳。独立AI原文レビュー済み。歯科医師による監修は実施していない。原図・ 図中文字・ 別ファイルの補足資料を含まない。日本語への翻訳という改変を加えた。

表中の結合セルは元の値を繰り返して表示する。

原著の書誌情報・ 著者情報

掲載誌: Journal of Oral Microbiology

巻: 18

号: 1

論文番号: 2728748

著者・ 所属 : Do Yeon Won (所属a)

著者注記 : Do Yeon Won (1)

著者・ 所属 : Si Yeong Kim (所属b)

著者注記 : Si Yeong Kim (1)

著者・ 所属 : Seon Mi Kim (所属a)

著者・ 所属 : Hyewon Shin (所属a)

著者・ 所属 : Hee Sam Na (所属c)

著者注記 : Hee Sam Na (*)

著者・ 所属 : Jin Chung (所属b)

著者注記 : Jin Chung (*)

生後早期における口腔マイクロバイーム発達の統一的多コホート解析

D. Y. WON ET AL.

JOURNAL OF ORAL MICROBIOLOGY

抄録

背景

生後早期における口腔マイクロバイームの形成は口腔および全身の健康に影響を及ぼす可能性があるが、サンプリングおよび解析ワークフローの違いにより、研究間での発達パターンの比較は困難である。我々は、出生から幼児期までに及ぶ小児縦断的16S rRNAデータセットの調和化コホート間再解析を実施した。

方法

出生から7歳までの公開されている5つの縦断的コホートをキュレーションし、QIIME 2およびRを用いて独立に再処理した。分類学的帰属はHuman Oral Microbiome Database (HOMD) を用いて割り当てた。α多様性およびβ多様性、分類学的組成、ならびに種レベルの経時的動態を評価した。年齢は月齢に統一し、出生〜12か月、12〜36か月、および36か月超の3つの発達区間に要約した。経時的クラスタリングにはファジィ c-meansクラスタリング (TCseq) を使用した。

結果

α多様性は最初の1年間に急速に増加し、1歳から3歳の間に横ばいとなり、その後徐々に増加した。β多様性は乳児期に最大の組成変化を示し、その後相対的に安定化した。分類学的プロファイリングにより、StreptococcusおよびStaphylococcusからHaemophilus、Neisseria、およびVeillonellaへ、続いて3歳以降にPrevotellaおよびCampylobacterへという再現性のある遷移が明らかになった。経時的クラスタリングにより、初期、移行期、および後期拡大分類群に対応する3つの発達群が同定された。

結論

5つの縦断的コホートのこの統一的分析は、幼児期における口腔マイクロバイーム成熟の再現性のある三相軌跡を示した。最も顕著な微生物群集の再編成は乳児期に生じ、その後群集の安定化および緩やかな成熟が続いた。これらの知見は、年齢関連微生物遷移の理解および小児口腔保健における予防的介入のための発達の窓の同定に関する枠組みを提供する。

キーワード

口腔マイクロバイーム

乳幼児期

縦断的

16S rRNA

多コホート解析

α/β 多様性

経時的クラスタリング

遷移

小児歯科

a 全南大学校歯学部小児歯科学教室、光州、大韓民国

b 全南大学校歯学部口腔微生物学教室、光州、韓国

c 全南大学校医学部口腔微生物学教室、光州、大韓民国

連絡先 Hee Sam Na heesamy@jnu.ac.kr 全南大学校医学部 (School of Medicine) 口腔微生物学講座、Hwasun 58128、Gwangju、大韓民国; Jin Chung jchung@jnu.ac.kr 全南大学校歯学部 (School of Dentistry) 口腔微生物学講座、Gwangju、61186、韓国

1

これらの著者は本研究に等しく貢献した。

PMC公開日：2026年09月11日

PMC履歴 (pmc-live)：2026年09月15日

PMC最終変更日 (pmc-last-change)：2026年09月15日

PMC履歴 (received)：2026年6月12日

PMC履歴 (revised)：2026年8月20日

PMC履歴 (accepted)：2026年9月1日

MPS

PMC履歴 (tagger)：2026年9月10日

電子公開日：2026年9月11日

収録年月：2026年

著者貢献：Do Yeon Won (役割：形式解析、検証、執筆 - 初稿作成)

著者貢献：Si Yeong Kim (役割：データキュレーション、執筆 - 初稿作成)

著者貢献：Seon Mi Kim (役割：プロジェクト管理、リソース)

著者貢献：Hyewon Shin (役割：ソフトウェア、検証)

著者貢献：Hee Sam Na (役割：概念化、監督)

著者貢献：Jin Chung (役割：概念化、資金獲得、監督)

本論文はクリエイティブ・コモンズ 表示ライセンス (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) の条件に基づいて配布されるオープンアクセス論文であり、原著が適切に引用される限り、いかなる媒体においても無制限の使用、配布、および複製を許可する。本論文が公開された条件により、著者またはその同意を得た者がリポジトリにAccepted Manuscriptを掲載することが認められている。

韓国研究財団 (National Research Foundation of Korea)

10.13039/501100003725

RS-2024-00349457

本研究は、韓国政府 (MEST) の助成による韓国研究財団 (NRF) 助成金 (課題番号 RS-2024-00349457) の支援を受けた。

緒言

生後早期における口腔マイクロバイオームの発達は、生涯にわたる口腔および全身の健康に影響を及ぼす重要な因子としてますます認識されている[1,2]。最初の定着菌は出生時に集積し、分娩様式、授乳・栄養法、抗菌薬曝露、および環境条件によって形成され、その後、群集は乳児期および幼児期を通じて急速かつ非線形な再構築を経る[2,3]。これらの初期の遷移動態は、粘膜免疫の成熟および生態学的ネットワークの安定化に寄与する。逆に、その破綻は、その後の人生におけるう蝕およびその他の有害な転帰のリスク上昇と関連している[1-3]。

口腔の初期生息環境は出生から就学前期にかけて構造的変化を経る。新生児期には、口腔はバイオマスの低い湿潤・脱落性粘膜に支配される。最初の1年間に唾液腺が成熟し、流量および緩衝能が増加し、ムチンや免疫グロブリンなどの分泌因子が上昇し、これらが総体的に軟組織上の付着、剪断、およびpH微小環境を形成する。約6か月頃から、乳歯の萌出により非脱落性のエナメル質表面および初期の歯肉溝が導入され、酸素および酸化還元勾配ならびにバイオフィーム形成のための新たな付着部位が加わる[4,5]。

微生物遷移はこれらの生息環境の変化を追跡する。乳児期初期では一般にStreptococcus (*S. salivarius*を含む)、Gemella、およびRothiaなどの通性先駆菌が特徴的であり、Veillonellaが糖分解性レンサ球菌によって放出される乳酸を利用する。これにより局所的な酸素枯渇および後発定着菌のための共付着足場が促進される[6,7]。2年目に歯が萌出し食事が多様化するにつれ、群集はNeisseriaおよびHaemophilusをより多く取り込み、その後、成熟するプラーク構造が非脱落性歯面上で安定化するにつれてPrevotella、Campylobacter、およびFusobacteriumなどの嫌気性ギルドを含むよう拡大する[8-10]。しかしながら、これらの初期相互作用に関する機構的知見は歴史的に主として培養ベースの分離およびin vitro共凝集研究に由来してきたのに対し、乳児期および幼児期における年齢分解型のNGSベース縦断的プロファイリングは、サンプリング部位およびワークフローの方法論的異質性のため、比較的少なく研究間での統合が困難なままである[6,7,11-13]。

これらの進歩にもかかわらず、サンプリング部位およびスケジュール、標的16S領域、ならびに解析ワークフローの異質性のため、研究間の直接比較は依然として困難である。このような変動性は共有される発達シ

グナルを不明瞭にし、一般化を複雑にしうる[12]。

これらのギャップに対処するため、我々は出生から7歳までの小児口腔マイクロバイーム発達に関する公開されている5つの縦断的16S rRNAデータセット (PRJDB17623、PRJEB35824、PRJEB66628、PRJEB60183、PRJNA803343) をキュレーションおよび統一化し、コホート間で単一の標準化された処理・解析パイプラインを適用した[10,14-17]。

この統合的枠組みの中で、再現性のある発達軌跡を描出し、予防的介入のための重要な時期を特定するため、経時的な群集動態を出生〜12か月、12〜36か月、および36か月超の3つの年齢ベースのクラスターに分類した。

材料および方法

検索基準

研究はPubMed上でキーワード検索を用いて収集した。使用した検索語は、まずマイクロバイームおよびNGS研究を選択することを目的とし、次に「AND」機能を使用して追加の検索語を加え、口腔マイクロバイーム、特に初期マイクロバイームの発達に関連するものに検索結果をさらに絞り込んだ。PubMedのすべての検索結果をEndNoteにエクスポートし、エクスポート時に研究のタイトルおよび抄録の関連性をスクリーニングし、候補リストを作成した。口腔マイクロバイームの16S rRNAに関連しない研究、データアクセス番号がない研究、個々のサンプルにマッピングできない研究、および研究対象者の年齢、性別、サンプリング部位などの追加メタデータがない研究は除外した。また、データが「合理的な要求に応じて入手可能」である研究、in vitro研究、トランスクリプトーム研究、およびNational Centre for Biotechnology Information (NCBI) またはEuropean Nucleotide Archive (ENA) データベース以外のリポジトリに登録されたデータも除外した。

データの取得と処理

生のシーケンスデータはENAデータベースからダウンロードした後、Qiime2における標準化されたパイプラインを用いて品質管理プロトコルを実施した [18]。ペアエンドリードはq2-demuxでデマルチプレックスし、q2-dada2で品質フィルタリング、デノイズ、デレプリケーション、およびキメラスクリーニングを行い、アンプリコン配列バリエーション (ASV) を生成した。代表配列は、事前学習済みナイーブベイズ分類フレームワークを用いてHuman Oral Microbiome Database (HOMD) に対して分類学的に割り当てた。その後、フィーチャーテーブルおよび研究メタデータをRにインポートし、コホート内解析を行った [19,20]。

コホート横断的解析フレームワーク

含まれた5つの縦断的コホートは、サンプリングスケジュール、年齢分布、地理的集団、シーケンシングプロトコル、および標的とする16S rRNA可変領域において大幅に異なっていたため、個々のサンプルを単一の縦断的解析モデルに直接プールすることは適切ではないと判断した。特に、サンプリング時点はコホート間で一貫して揃えられておらず、直接的なハーモナイゼーションを行うには、年齢特異的な観察値の集約、補間、または補完が必要であり、追加の仮定を導入し、研究固有の生物学的変動を不明瞭にする可能性があった。したがって、我々は二層構造のコホート横断的解析フレームワークを採用した。PRJDB17623は、乳幼児期にわたる最も詳細な縦断的サンプリングを提供しており、年齢関連の微生物軌跡の詳細な可視化のための代表コホートとして使用した。残りの4つのコホートは独立して解析し、代表データセットで観察された主要な方向性パターンの再現性を評価するための再現コホートとして使用した。これには、 α 多様性の変化、群集組成、分類学的遷移、および時間的な微生物軌跡の変化が含まれる。したがって、コホート横断的な結論は、プールされたサンプルレベルの推定値ではなく、独立したデータセット間で繰り返し観察されたパターンに基づいた。

追加の技術的変動を減少させるため、マイクロバイオーム解析は各コホート内で独立して実施し、縦断的変化を同一の研究固有のサンプリングおよびシーケンシングフレームワーク内で評価した。相対存在量に基づく β 多様性および時間的クラスターリング解析は、個々の分類群の絶対的変化や直接的な生態学的相互作用を推定するためではなく、主にコホート内の発達軌跡を特徴付けるための記述的アプローチとして使用した。我々は、この研究固有の解析戦略が相対存在量データに固有の組成的性質を排除するものではないことを認識している。したがって、解釈は、単一のデータセット内で特定された孤立した変化ではなく、独立したコホート間で再現性をもって観察された広範な時間的パターンおよび分類学的軌跡を重視した。

マイクロバイオーム解析

我々は、特定のサンプル内における一般的な α 多様性指標であるChaoおよびShannonに基づいてサンプルベースの指標を算出した[21,22]。 α 多様性指標は、個々のサンプルのマイクロバイオームに個別の指標を適用することを目的としている。Chao1は全体的な種豊富度 (richness) を推定する一方、Shannon指数は群集の豊富度和均等度 (evenness) の双方に伴って増加する。解析は研究ごとに実施した後、すべての研究をまとめて実施した。 α 多様性の算出にはphyloseqパッケージ (v1.30.0) を使用した[23]。サンプル間の非類似度を推論するために β 多様性指数が用いられた。 β 多様性距離もphyloseqで算出された。R内でのプロットの可視化および結合にはGgplot2を使用した。 β 多様性距離行列に対して順列多変量分散分析 (PERMANOVA) が実施され、veganパッケージ内のADONIS関数を用いて統計的有意性が評価された。年齢に応じた微生物の変動パターンを特徴づけるために、タイムコースシーケンシング (「TCseq」) パッケージ (バージョン1.27.0) を用いて発現モードクラスターリングが解析および可視化された。

統計解析

すべての統計解析およびグラフ作成は、特に記載がない限り、R (4.1.2) の適切な関数を使用して実施した。 $p < 0.05$ の場合に統計的有意と判定した。

結果

研究の概要および参加者情報

最終的に5つの研究を選択し、生後早期の口腔マイクロバイームを対象とした公開されている5つの16S rRNA遺伝子シーケンシングデータセット (PRJDB17623、PRJEB35824、PRJEB66628、PRJEB60183、およびPRJNA803343) を統合してマルチコホート解析を実施した。コホート全体で、サンプルサイズの合計は n = 859 (それぞれ54、189、90、260、および266) であり、出生後2日目/1週目から84か月までのサンプリングが行われた。性別メタデータは3つのコホート (PRJDB17623、PRJEB35824、PRJEB60183) で利用可能であった。各データセットは独立して解析し、口腔マイクロバイーム組成の年齢関連変化を特徴付け、その後、結果を統合して乳幼児期にわたる発達パターンを推定した。表1に含まれたデータセット間のサンプル特性を要約する。

表1 (原著ラベル : Table 1.)

解析対象とした5件の文献の研究デザインおよび特性。

文献	地域	サンプル数	年齢	性別	標的可変領域	データアクセス
Sato, 2023	日本	54	1 W, 1 M, 3 M, 6 M, 9 M, 12 M, 18 M, 24 M, 30 M, 36 M, 42 M, 48 M, 60 M	男性 : 27、女性 : 27 (50%/50%)	V1-V2	PRJDB17623
Blostein, 2022	米国	189	D2, M3, M18, M36, M60	男性 : 97、女性 : 92 (51%/49%)	V3-V4	PRJEB35824
Dzidic, 2018	スウェーデン	90	3 M, 6 M, 12 M, 24 M, 7Y	-	V3-V4	PRJEB66628
Eriksen, 2024	スウェーデン	260	2Y, 3Y, 5Y	男性 : 126、女性 : 134 (48%/52%)	V3-V4	PRJEB60183
Kahharova, 2023	米国	266	~1Y, ~2.5Y, ~4Y	-	V4	PRJNA803343

表1注 : Ageは各研究で報告されたサンプリング時点を示す。D、日 ; W、週 ; M、月 ; Y、年。標的可変領域は各コホートでシーケンスされた16S rRNA遺伝子超可変領域を指す。サンプル数は元の研究に含まれたサンプルの総数を表す。性別情報は元の文献で提供されたとおりに報告した。「-」はデータ未報告を示す。

成長初期における微生物多様性の変化

口腔微生物叢の α 多様性をChao1指数およびShannon指数を用いて推定した。代表的な提示として、PRJDB17623の結果を可視化した (Figure 1A, B)。このデータセットには1週齢 (1W) から5歳 (5Y) までの小児のサンプルが含まれており、生後早期の多様性変化の詳細な観察が可能であった。Chao1指数 (豊富さ) は年齢とともに着実に増加し、Shannon指数 (豊富さ + 均等度) も経時的に増加した。特に、両指数とも生後1年間に急激に上昇し、その後1〜3歳 (1Y〜3Y) の間は比較的安定した期間が続いた。3歳 (3Y) 以降、多様性は緩やかに上昇を続け、5歳 (5Y) までにより安定した状態に近づいた。他のデータセットでも同様の傾向が観察された : PRJEB66628およびPRJNA803343は、両指数において同等の年齢関連の増加を示した。PRJEB35824およびPRJEB60183はサンプリング時点が少なく、比較的平坦な軌跡を示したものの、年齢に伴う α 多様性の増加という全体的な傾向は一貫していた (Fig. S1)。これらのパターンを総合すると、0〜12か月の急増期、12〜36か月のプラト一期、および36か月超の緩やかな成熟期が示され、これを下流の要約における実用的な区分として使用する。

図注 (原著 : Figure 1.)

幼児期における口腔マイクロバイオーム多様性の年齢関連変化。代表的な縦断コホートPRJDB17623における口腔マイクロバイオーム多様性の年齢関連変化。(A) Chao1豊富さおよび(B) Shannonの多様度指数は、幼児期を通じてアルファ多様性が漸進的に増加することを示す。両指数は生後1年間に急速に増加し、その後1〜3歳の間は相対的に安定化し、以降は緩やかに増加した。(C) Bray-Curtis非類似度に基づく主座標分析 (PCoA) は、群集組成における年齢関連の変化を示す。乳児期 (生後1週間〜12か月) に採取された検体は組成的に異なり、より分散していたのに対し、2歳以降に採取された検体はより密集してクラスタリングされ、年齢とともに口腔マイクロバイオームが漸進的に安定化することを示した。

3パネルグラフ : 口腔マイクロバイオームの多様性の加齢に伴う変化。パネルA、Bは豊富度の増加を示す。

1行3列に配置された3パネルグラフは、口腔マイクロバイオームの多様性の加齢に伴う変化を示す。パネルAは、縦軸にchao1、横軸にグループを配置したバイオリンプロットである。バイオリンプロットは、1週から5歳にかけてchao1豊富さおよびばらつきの全般的な増加を示す。中央値の豊富さは、1週の約50から1歳の200〜300に増加し、その後も上昇を続け、2歳および3歳で400を超え、4歳および5歳で500を超える。パネルBは、縦軸にShannon、横軸にグループを配置したバイオリンプロットである。バイオリンプロットは、1週から5歳にかけてShannon多様度およびばらつきの全般的な増加を示す。中央値の多様度は、1週の約1.5から1歳の約4に増加し、その後も緩やかに増加を続け、4歳および5歳で5を超える。パネルCは楕円付きの散布図であり、縦軸にPC2、横軸にPC1を示す。凡例には1週から5歳までの13グループが記載されている。早期の年齢群 (1週〜9か月) の楕円はより分散しており、プロットの左側、PC1で約-0.4から0.0の位置にある。後期の年齢群 (1歳〜5歳) の楕円はよりまとまっており、プロットの右側、PC1で約-0.1から0.4の位置にあり、互いに大きく重複している。

口腔微生物叢のベータ多様性はBray-Curtis距離を用いて評価され、主座標分析 (PCoA) を介して可視化された。PRJDB17623において、年齢に関連したクラスタリングパターンが観察された (Figure 1C) : 1W〜1Yのサンプルはより分散し組成的に明確に異なっていたのに対し、2Y〜5Yのサンプルはより密にグループ化されていた。PERMANOVAにより、初期の年齢群間、特に1歳より前と1歳より後の間で有意な組成差が確認された ; 対照的に、2〜5歳の間では有意差は検出されなかった。PRJNA803343における12M、30M、および48Mに着目した補足分析では、12Mと30Mの間に明確な分離が示され、30Mと48Mは大部分が重複していた (Fig. S2)。これらの知見は、最大の構造的変化は生後12か月より前、またはその頃に生じ、それ以降の再構

成は比較的小規模であることを示している。

年齢による分類学的組成

分類学的割当ての後、各門の平均相対存在量をプロットした。PRJDB17623では、幼児期の優勢な門は Bacillota、Pseudomonadota、Bacteroidota、Fusobacteriota、および Actinobacteriota であった。Bacillota は 1W から 1Y まで 1% を超え、5Y まで同様に高い割合を維持した。Pseudomonadota は 6M から増加し、3Y まで安定していたが、その後相対存在量が減少した。Fusobacteriota および Bacteroidota は約 9M 頃に出現し、その後も持続した (Figure 2A)。属レベルでは、Streptococcus および Staphylococcus が 1W から 1Y まで優勢であった；1Y 以降やや減少したものの、両者は 5Y まで安定していた。Haemophilus および Neisseria はそれぞれ 3M および 6M から増加し、2~3Y でピークに達した後、減少した。Porphyromonas および Prevotella は 9M から増加し始め、幼児期を通じて安定し、それぞれ 2Y 6M および 3Y 以降にさらに上昇した (Figure 2B)。これらの年齢に関連した属レベルの変化は、他の 4 つのデータセットにおいても一貫して観察された (Fig. S3)。種レベルでは、明確な遷移が認められた (Figure 2C)：Streptococcus salivarius は 1M および 3M で高かった；Streptococcus oralis subsp. dentisani は 1W から 6M まで高値を維持した；Streptococcus infantis は 6M から増加し安定した；Staphylococcus hominis は 1W でピークに達し、1M まで顕著であった；Gemella haemolysans は 1W から 9M まで高く、その後安定し、この傾向は PRJEB35824 でも同様であった (Fig. S3A)。Gemella sanguinis は 6M から上昇し安定した；Granulicatella elegans は 9M から増加し、3Y まで高値を維持した後、減少した；Granulicatella adiacens は 6M から上昇し安定し、PRJEB66628 と並行していた (Fig. S3B)。Fusobacterium periodonticum は約 3M 頃に出現し、9M 以降持続した。コホート全体を通じて、これらの遷移パターンは集散的に、初期定着、幼児期の維持、およびそれ以降の成熟段階を反映している。

図注 (原著 : Figure 2.)

発達段階にわたる口腔マイクロバイオームの分類学的遷移。代表的コホート PRJDB17623 における口腔マイクロバイオームの年齢関連分類学的組成。(A) 年齢群にわたる優勢な細菌門の相対存在量。(B) 発達過程における漸進的な変化を示す主要な細菌属の相対存在量。初期の群集は Streptococcus および Staphylococcus が優勢であったのに対し、Haemophilus、Neisseria、Prevotella、および Porphyromonas は年齢とともに増加した。(C) 乳児期から幼児期にかけての明確な発達の軌跡を示す代表的細菌種の相対存在量。これらのデータは総合的に、口腔環境の成熟に伴う微生物遷移の連続的な過程を示している。

3パネル積み上げ棒グラフ：年齢別の細菌存在量。A：門、B：属、。

3パネルの積み上げ棒グラフは、1週から5歳までの年齢群にわたる細菌の相対存在量を示す。パネルAは門レベルの構成を表示する。Bacillota は1週で約100%から始まり、5歳までに40%に減少する。Bacteroidota および Actinobacteriota は低い水準から5歳までにそれぞれ35%および15%に増加する。Fusobacteriota も約10%に増加する。パネルBは属レベルの構成を示す。Streptococcus は60~75%と高い値から始まり、5歳までに10%に減少する。Staphylococcus は20%から5%未満に減少する。Haemophilus、Neisseria、Prevotella、および Porphyromonas はいずれも低い水準から5歳までに5~20%に増加する。パネルCは種レベルの構成を示す。Streptococcus salivarius は60~70%から5%未満に減少する。Staphylococcus hominis は15~20%から5%未満に減少する。Haemophilus parainfluenzae および Streptococcus oralis subsp. dentisani clade_398 は低い水準から5歳までにそれぞれ15~20%および10~15%に増加する。

微生物群集の時間的クラスタリング

種レベルでの時間的クラスタリングは、幼児期を通じた発達動態を捉えた (Figure 3)。PRJDB17623では、時間正規化された存在量に対するファジィc-meansを用いて、3つの時間的クラスターが同定され、この構造は他の4つのデータセットにおいても再現された (Fig. S4)。クラスター1は初期のピーク (1M~1Y) の後に減少を示した；クラスター2は6~9Mまでに急速に増加し、1Yから3Yの間は比較的高い水準を維持した後、減少した；クラスター3は乳児期には低いままであったが、2~3Yから漸進的に増加し、4~5Yで最高水準に達した。これらの時間的クラスターは、アルファ/ベータ多様性の傾向を要約するために使用された出生後12か月まで、12~36か月、および36か月以降のウィンドウに対応している。

図注 (原著 : Figure 3.)

生後早期の発達過程における口腔微生物種の時間的クラスタリング。ファジィc-meansクラスタリングを用いた種レベルの微生物軌道の時間的クラスタリング。発達段階を通じた縦断的な存在量パターンに従って種がグループ化された。(A) クラスター1は、乳児期にピークを迎え、その後減少する初期定着菌から構成される。(B) クラスター2には、乳児期後期に増加し、幼児期 (toddlerhood) を通じて比較的存在量が多い状態を維持する分類群が含まれる。(C) クラスター3は、小児期後期に徐々に拡大する分類群から成る。これら3つの時間的パターンの再現可能な特定は、口腔マイクロバイオーム成熟過程における明確な発達段階の存在を裏付けている。

3パネル折れ線グラフは3つの微生物クラスターのzスコア対時間を示す。パネル。

1行に配置された3パネルの折れ線グラフは、3つの異なる微生物クラスターについて、縦軸にzスコア、横軸にタイムポイントを表示する。各パネルにはメンバーシップ値を示す縦方向の凡例バーが含まれる。パネルA (Cluster 1と題する) は、zスコアを-1から3まで示す。横軸のタイムポイントはW1からY5の範囲である。多くの線は0付近またはそれ以下から始まり、M1からM9にかけてzスコア2~3のピークまで急上昇し、その後Y1からY5にかけて0付近またはそれ以下の値まで概して低下する。凡例はメンバーシップ0.35~0.45を示す。パネルB (Cluster 2と題する) は、zスコアを-2から2まで示す。横軸のタイムポイントはW1からY5の範囲である。多くの線はW1からM6にかけて低いzスコア (約-1または-2) から始まる。その後、M6からM9頃から全般的な増加を示し、多くの線がzスコア0~2の値まで上昇し、Y5まで比較的高い値を維持するか、その範囲内で変動する。凡例はメンバーシップ0.350~0.450を示す。パネルC (Cluster 3と題する) は、zスコアを-1から3まで示す。横軸のタイムポイントはW1からY5の範囲である。多くの線はW1からM9にかけて低いzスコア (約-1または0) から始まる。その後、M9以降にzスコアの緩やかな増加を示し、多くの線がY5までにzスコア0~3の値まで上昇し、後期のタイムポイントにわたる全般的な上昇傾向を示す。凡例はメンバーシップ0.4~0.6を示す。

クラスター特異的な種の存在量

クラスター内の共通分類群を決定するため、データセットごとのメンバーシップを統合し、コホート間で共有された分類群の相対存在量を代表例としてPRJDB17623について可視化した (Figure 4)。クラスター1には、*Actinomyces lingnae*、*G. haemolysans*、*Rothia mucilaginosa*、および*Veillonella atypica*などの初期定着菌が含まれ、これらは乳児期早期に高い相対存在量を示し、その後徐々に減少した (Figure 4A)。クラスター2は、*Capnocytophaga sputigena*、*Corynebacterium durum*、*Eikenella corrodens*、*G. elegans*、および*Leptotrichia hongkongensis*などの種で構成され、これらは生後1年間に急速な増加を示し、幼児期に比較的高い存在量を維持し、その後減少した (Figure 4B)。クラスター3には、*Campylobacter concisus*、*G. sanguinis*、*H. parainfluenzae*、および*Prevotella nanceiensis*が含まれ、これらは2〜3Yより後に増加し、4〜5Yまでにピークに達した (Figure 4C)。複数のコホートにわたるこれらの分類群の反復的な出現は、可変領域やサンプリング密度の違いにもかかわらず、収束的な3段階の成熟を支持している。

図注 (原著 : Figure 4.)

発達段階における微生物クラスターに関連する代表的な種。ファジイ c-means 分析によって特定された各時間的クラスターに属する代表的な種の相対存在量分布。(A) *Actinomyces lingnae*、*Gemella haemolysans*、*Rothia mucilaginosa*、*Streptococcus salivarius*、および*Veillonella atypica*を含むクラスター1の種は、乳児期早期に豊富であり、年齢とともに減少した。(B) *Capnocytophaga sputigena*、*Corynebacterium durum*、*Eikenella corrodens*、*Granulicatella elegans*、および*Leptotrichia hongkongensis*を含むクラスター2の種は、乳児期後期に増加し、幼児期 (toddlerhood) を通じて比較的安定していた。(C) *Campylobacter concisus*、*Fusobacterium periodonticum*、*Gemella sanguinis*、*Haemophilus parainfluenzae*、および*Prevotella nanceiensis*を含むクラスター3の種は、小児期後期に拡大した。これらの分類群は、乳児期から幼児期への口腔マイクロバイオーム成熟の連続的な段階を総体として表している。

15パネルのバイオリンプロットは、1にわたる15種の相対存在量を表示する。

3行に各5パネルを配置した15パネルのバイオリンプロットは、13の年齢群における15種の相対存在量を示す。縦軸：相対存在量 (%、対数スケール)。

考察

乳児期および幼児期における微生物の定着と成熟が長期的な口腔健康のアウトカムに影響を及ぼす可能性があるため、生後早期において口腔マイクロバイオームがどのように発達するかを理解することは重要である [1,2]。しかしながら、縦断的な小児マイクロバイオームのデータセットはサンプリングスケジュール、シーケンス対象、および解析ワークフローにおいて大きく異なるため、研究間での比較は依然として困難であった [11-13]。本研究では、単一の解析パイプラインを用いて、5つの独立した縦断的16S rRNAコホートを調和させ、再処理した [10,14-17]。記述的要約では前処理や分類学的同定における研究固有の差異が残存してしまうこと、また参照データベースの選択自体が分類学的分類やバイオマーカーの検出を実質的に変化させ得ることから、このアプローチが選択された [24]。改訂された分析は、技術的に不均一なコホート間でのプールされたASVレベルの推論を回避しながら、反復して現れる年齢関連パターンを特定している。(Figures 1-4)。

コホート全体を通じて、アルファ多様性は生後1年間に著しく増加し、1歳から3歳の間は比較的安定し、その後より緩やかな増加がみられた (Figure 1A,B; Fig. S1)。このパターンは、乳児期における急速な生態学的集合の後、唾液機能の成熟、歯の萌出、および食事基質の多様化に伴い、より緩徐な統合が続くことと矛盾しない。しかしながら、その大きさおよび正確なタイミングはコホート間で異なっており、ここで使用した3

つの年齢区分は、固定された発達段階ではなく記述的な要約として捉えるべきである。

同様に、ベータ多様性解析により、1歳より前の微生物群集は組成的により分散し明確に異なっていたのに対し、およそ2歳より後に採取されたサンプルはより密にクラスターを形成していることが示された (Figure 1C; Fig. S2)。これらの知見は、乳児期が急速な微生物の集合と再構成の時期を表しているのに対し、幼児期 (toddlerhood) は群集統合の比較的より安定した段階に相当することを示唆している。乳児期における口腔微生物の多様性の年齢関連の増加と幼児期における段階的な安定化の同様の傾向は、先行の縦断研究でも報告されている[3,8-10]。

本研究で特定された分類学的遷移パターンも、サンプリング密度やシーケンス領域の差異にもかかわらず、コホート間で極めて一貫していた。VeillonellaおよびGemellaを伴うStreptococcus優占の群集は乳児期に顕著であり；Neisseria、Haemophilus、Capnocytophaga、Granulicatella、およびLeptotrichiaは幼児期 (toddlerhood) により顕著となり；PrevotellaおよびCampylobacterは後になって増加した (Figure 2; Figure 4; Fig. S3) [5-10,25-27]。これらの連続的な微生物シフトは、唾液機能の成熟、乳歯の萌出、食事の多様化、および口腔衛生習慣の確立を含む、生後早期に生じる主要な発達の・環境的移行を反映している可能性が高い[4,5]。

時間的クラスタリングにより、初期口腔マイクロバイオーム発達の再現可能な3つの相が同定された (Figure 3; Fig. S4)：乳児期にピークに達しその後減少する分類群、乳児期後期に増加し幼児期を通じて安定を維持する分類群、およびおよそ2〜3歳以降に拡大する分類群である。これらのパターンは、サンプリングスケジュールおよび16S rRNA可変領域の違いにもかかわらず、独立したコホート間で観察され、共通の発達移行を示している。最も顕著な組成変化はおよそ6か月から3歳の間に生じ、乳歯萌出、食事の多様化、および口腔衛生習慣の確立と一致していた[5,8-10]。したがって、この時期はマイクロバイオームに基づく予防的アプローチに関する将来の研究にとって重要なウィンドウとなる可能性がある。

臨床的観点から、本研究で同定された発達期間は、口腔の健康を維持するために重要であるとすでに認識されている食事および口腔衛生習慣の導入と一致している。頻繁な糖曝露や加糖飲料の制限、ならびに年齢に応じた適切な口腔衛生の開始といった対策は、乳児期および幼児期を通じて依然として重要である [15,17,28,29]。しかしながら、含まれたコホートでは予防的介入や臨床的転帰が評価されていないため、我々の知見は、この期間中のマイクロバイオームを標的とした介入がより大きな長期的利益をもたらすことを証明するものではない。むしろ、それらは幼児期における年齢関連の微生物成熟を理解するための記述的枠組みを提供するものである。

この枠組みは、乳幼児期う蝕 (ECC) の将来の研究にも有用な文脈を提供しうるが、本解析からECCとの直接的な関連を推測することはできない。ECCは学齢前小児に一般的な慢性口腔疾患であり、頻回の糖曝露および歯科バイオフィルムの長期的酸性化と強く関連している[29]。先行研究では、Streptococcus mutans、Scardovia wiggisiae、およびLactobacillus spp.を含む酸産生性および耐酸性分類群がECC関連細菌叢に濃縮されていることが報告されている[30-32]。本解析における最も顕著な微生物叢の再構成はおよそ3歳より前に生じたが、含まれたコホートではう蝕の発生、食事曝露、または口腔衛生行動の縦断的評価は行われていなかった。したがって、正常な微生物成熟の変化がその後のう蝕感受性に寄与するかどうかは、詳細な臨床的および行動的データを組み込んだ前向き研究で決定される必要がある。

重要なことに、本研究は、月単位の狭い変動を解明するためではなく、独立したコホート間で再現可能な広範な発達パターンを同定するために計画された。含まれた縦断的データセットは、サンプリング間隔、来院時期、各年齢での参加者数、および地理的起源において実質的に異なっていた。そのため、研究間で各月を

直接比較するのではなく、より広い発達ウィンドウを用いてマイクロバイオームの軌跡を要約した。このアプローチは、微細な時間的解釈を制限するものの、不規則なサンプリングスケジュールの影響を低減し、異質なコホート間で共通の発達移行を同定するための実用的な枠組みを提供する。

その後の人生との比較は有用な文脈を提供するが、直接的な連続性を仮定することはできない。韓国人参加者533名の歯肉縁上プラークを対象とした最近の横断研究では、アルファ多様性は小児および若年成人で低く、中年および高齢成人で高かった。若年群ではStreptococcus、Veillonella、Neisseria、およびHaemophilusなどの早期関連属の相対存在量がより多く、一方でPorphyromonas、Prevotella、Fusobacterium、およびTreponemaは高齢群でより顕著であった[33]。これらの観察は、小児期以降の漸進的多様化および嫌気性分類群の増加と広く一致している。これらの知見は、生後早期の口腔マイクロバイオームの成熟が、多様性の増加と嫌気性菌がより豊富な微生物群集への緩やかなシフトを特徴とする、より広範な年齢関連軌跡の始まりを示す可能性を示唆している。しかしながら、成人との比較は横断的であり歯肉縁上プラークを対象としていたため、小児期からその後の人生への連続性を確認するには縦断研究が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、含まれた5つのコホート間には、縦断的サンプリングスケジュール、検体採取時の年齢、地理的集団、シーケンシングプロトコル、および標的16S rRNA可変領域の違いを含む実質的な方法論的異質性が残った。1つのコホートは16S rRNA遺伝子のV1-V2領域を標的とし、3つはV3-V4を標的とし、1つはV4を標的としていた。異なる可変領域はプライマーカバレッジおよび分類学的識別能力が異なるため、特に近縁の口腔分類群に関して、研究間の変動の一部は生物学的変動のみではなく技術的差異を反映している可能性がある[11-13]。さらに、サンプリング時点および来院間隔はコホート間で直接的に整合されていなかった。したがって、個人レベルのデータの正式なプーリングまたは年齢関連効果の定量的メタアナリシスを行うには、研究間の縦断的時点を調和させるために実質的な集約、補間、またはその他の仮定が必要とされた。そのため、各コホートを独立して解析し、プールされた効果量や研究間の異質性の正式な指標の推定ではなく、データセット間で再現可能な広範な発達パターンに焦点を当てた。この戦略により、研究固有の特性を保持しつつ繰り返し見られる発達軌跡を同定することができたが、コホート間の直接的な定量的比較は制限される。調和されたサンプリングスケジュール、シーケンシングプロトコル、およびメタデータ収集を用いた将来の前向き多施設研究が、プールされた縦断的モデリングおよび正式な定量的統合を可能にするために必要とされる。

第二に、本研究のいくつかの解析は相対存在量データに基づいていた。マイクロバイオームデータは組成的 (compositional) であるため、1つの分類群の相対存在量の見かけ上の変化は、その分類群自体の絶対的な変化ではなく、微生物群集の他のメンバーの変化を部分的に反映している可能性がある。この問題は群集の非類似度および時間的クラスタリングの解析に特に関連しており、年齢関連の組成変化を解釈する際に考慮すべきである。さらに、本研究は異なる部分可変領域の短鎖リード16S rRNAシーケンシングに依拠しているため、種レベルの割り当ては確定的ではなく推定的と解釈すべきである。近縁の口腔内細菌種、特にStreptococcus内では、増幅領域内で非常に類似した配列を共有している場合があり、したがって常に信頼性をもって区別できるとは限らない。絶対的な微生物定量および組成データ対応アプローチ、ならびにメタゲノミクスおよびメタボロミクスを取り入れた将来の研究が、ここで同定された発達移行の分類学的および機能的意義を確認するために重要となる[1,2,34-39]。

第三に、含まれたすべてのデータセットは観察縦断研究から得られたものであり、臨床的、発達の、および行動的共変量は不完全かつ不一致に記録されていた。授乳方法、離乳の時期、固形食の導入、食事中的糖曝露、抗菌薬曝露、歯の萌出状態、フッ化物曝露、および口腔衛生習慣は、コホート間で利用不可能であるが一貫して報告されていなかった。これらの因子は、栄養素の利用可能性、表面へのアクセス性、唾液条件、

およびバイオフィルム形成を変化させることにより、口腔微生物の成熟に影響を及ぼす可能性がある [15,17,28,29]。これらの不在は調和された調整を妨げ、観察された年齢関連変化の因果的解釈を制限する。したがって、検出された軌跡は、特定の食事的、発達の、または行動的曝露に帰属しうる効果ではなく、時系列的成熟のパターンと見なすべきである。

最後に、追加的な方法論的限界は、マイクロバイームシーケンシングデータの組成的性質に関するものである。ベータ多様性の評価およびファジィ c-means 時間的クラスタリングを含む本研究のいくつかの解析は、明示的な対数比変換を行わずに相対存在量情報を用いて実施された。1つの分類群の相対存在量の増減は必然的に他の群集メンバーの存在量に依存するため、これらの解析は相対的な組成変化と微生物存在量の絶対的な変化を区別することができない。したがって、ここで同定された時間的クラスターは、個々の分類群の絶対的な拡大または減少、あるいは直接的な生態学的関連のエビデンスとしてではなく、相対的な群集遷移の記述的模式として解釈すべきである。各縦断コホートを独立して解析し、独立したデータセット間で繰り返し見られた発達パターンを強調することにより、追加的な技術的異質性を低減しようと試みた。しかしながら、この戦略は組成データの根本的な制約を排除するものではない。前向きに調和されたサンプリングデザイン、対数比変換やAitchison距離などの組成データアプローチ、および可能であれば絶対的微生物定量を用いた将来の研究が、これらの発達軌跡を検証するために重要となる。

結論として、このコホート間マルチコホート解析 (cross-cohort multi-cohort analysis) により、乳児期の急速な初期再構築、幼児期の過渡的な安定化、およびその後の緩徐な成熟からなる、生後早期における口腔マイクロバイーム発達の再現可能な3段階のパターンが同定された (Figures 1-4)。重要な点として、最も大きな微生物変化はおよそ3歳より前に生じており、乳児期および幼児期初期が、マイクロバイームを標的とした予防的介入にとって重要な発達の機会 (ウィンドウ) を表している可能性が示唆される。これらの知見は、生後早期の口腔マイクロバイーム成熟を理解するための発達の枠組みを提供し、小児口腔保健研究における将来の予防的アプローチの指針とするのに役立つ可能性がある。

補足資料

Supplementary_Figures.docx ; 補足資料

謝辞

すべての著者が最終原稿を読み承認した。

利益相反に関する開示

著者らにより利益相反の可能性は報告されなかった。

補足資料

本論文の補足データは <https://doi.org/10.1080/20002297.2026.2728748> からアクセスできる。

参考文献 (全件・ 原文書誌情報)

1. Kilian M, Chapple ILC, Hannig M. The oral microbiome-an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J.* 2016;221:657-666. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865; pmid: 27857087
原文XML識別子 : doi 10.1038/sj.bdj.2016.865 ; pmid 27857087
2. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:745-759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x; pmid: 30301974; pmcid: PMC6278837
原文XML識別子 : doi 10.1038/s41579-018-0089-x ; pmid 30301974 ; pmcid PMC6278837
3. Kennedy B, Peura S, Hammar U. Oral microbiota development in early childhood. *NatSR.* 2019;9:19025. doi: 10.1038/s41598-019-54702-0; pmcid: PMC6911045; pmid: 31836727
原文XML識別子 : doi 10.1038/s41598-019-54702-0 ; pmcid PMC6911045 ; pmid 31836727
4. Mason MR, Chambers S, Dabdoub SM. Characterizing oral microbial communities across dentition states and colonization niches. *Microbiome.* 2018;6:67. doi: 10.1186/s40168-018-0443-2; pmid: 29631628; pmcid: PMC5891995
原文XML識別子 : doi 10.1186/s40168-018-0443-2 ; pmid 29631628 ; pmcid PMC5891995
5. Kageyama S, Ma J, Furuta M. Establishment of tongue microbiota by 18 months of age and determinants of its microbial profile. *mBio.* 2023;14:e01337-23. doi: 10.1128/mbio.01337-23; pmid: 37819142; pmcid: PMC10653898
原文XML識別子 : doi 10.1128/mbio.01337-23 ; pmid 37819142 ; pmcid PMC10653898
6. Kolenbrander PE. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems. *Annu Rev Microbiol.* 2000;54:413-437. doi: 10.1146/annurev.micro.54.1.413; pmid: 11018133
原文XML識別子 : doi 10.1146/annurev.micro.54.1.413 ; pmid 11018133
7. Chalmers NI, Palmer Jr. RJ, Cisar JO. Characterization of a streptococcus sp.-veillonella sp. community micromanipulated from dental plaque. *J Bacteriol.* 2008;8145-8154. pmid: 18805978; doi: 10.1128/JB.00983-08; pmcid: PMC2593232
原文XML識別子 : pmid 18805978 ; doi 10.1128/JB.00983-08 ; pmcid PMC2593232
8. Dzidic M, Collado MC, Abrahamsson T. Oral microbiome development during childhood. *ISME J.* 2018;12:2292-2306. doi: 10.1038/s41396-018-0204-z; pmid: 29899505; pmcid: PMC6092374
原文XML識別子 : doi 10.1038/s41396-018-0204-z ; pmid 29899505 ; pmcid PMC6092374
9. Lif Holgersson P, Esberg A, Sjödin A. A longitudinal study of the development of the saliva microbiome. *NatSR.* 2020;10:9629. doi: 10.1038/s41598-020-66658-7; pmcid: PMC7295743; pmid: 32541791
原文XML識別子 : doi 10.1038/s41598-020-66658-7 ; pmcid PMC7295743 ; pmid 32541791
10. Yama K, Morishima S, Tsutsumi K. Oral microbiota development in the first 60 months: a longitudinal study. *J Dent Res.* 2024;103:1249-1257. doi: 10.1177/00220345241272011; pmid: 39394772; pmcid: PMC11562288
原文XML識別子 : doi 10.1177/00220345241272011 ; pmid 39394772 ; pmcid PMC11562288
11. Jo R, Nishimoto Y, Umezawa K. Comparison of oral microbiome profiles. *NatSR.* 2019;9:16124. doi: 10.1038/s41598-019-52445-6; pmcid: PMC6834574; pmid: 31695050
原文XML識別子 : doi 10.1038/s41598-019-52445-6 ; pmcid PMC6834574 ; pmid 31695050
12. Butcher MC, Short B, Veena CL. Meta analysis of caries microbiome studies. *APMIS.* 2022;130:763-777. pmid: 36050830; doi: 10.1111/apm.13272; pmcid: PMC9825849
原文XML識別子 : pmid 36050830 ; doi 10.1111/apm.13272 ; pmcid PMC9825849
13. Kaan AMM, Brandt BW, Buijs MJ. Comparability of microbiota of swabbed and spit saliva. *Eur J Oral Sci.* 2022;130:e12858. doi: 10.1111/eos.12858; pmid: 35218587; pmcid: PMC9305955
原文XML識別子 : doi 10.1111/eos.12858 ; pmid 35218587 ; pmcid PMC9305955
14. Sulyanto RM, Thompson ZA, Beall CJ. The predominant oral microbiota is acquired early. *NatSR.* 2019;9:10550. doi: 10.1038/s41598-019-46923-0; pmcid: PMC6646312; pmid: 31332213
原文XML識別子 : doi 10.1038/s41598-019-46923-0 ; pmcid PMC6646312 ; pmid 31332213
15. Blöstein FA, Hayes JE, Wittke A. Evaluating the ecological hypothesis. *Microbiome.* 2022;10:240. doi: 10.1186/s40168-022-01442-5; pmid: 36567334; pmcid: PMC9791751
原文XML識別子 : doi 10.1186/s40168-022-01442-5 ; pmid 36567334 ; pmcid PMC9791751

16. Kahharova D, Pappalardo VY, Buijs MJ. Microbial indicators of dental health. *J Dent Res.* 2023;102:759-766. doi: 10.1177/00220345231160756; pmid: 37042041; pmcid: PMC10288166
原文XML識別子 : doi 10.1177/00220345231160756 ; pmid 37042041 ; pmcid PMC10288166
17. Eriksen C, Hensvold A, Nilsson C. Early life factors and oral microbial signatures. *NatSR.* 2024;14:8463. doi: 10.1038/s41598-024-59126-z; pmcid: PMC11009336; pmid: 38605085
原文XML識別子 : doi 10.1038/s41598-024-59126-z ; pmcid PMC11009336 ; pmid 38605085
18. Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol.* 2019;37:852-857. pmid: 31341288; doi: 10.1038/s41587-019-0209-9; pmcid: PMC7015180
原文XML識別子 : pmid 31341288 ; doi 10.1038/s41587-019-0209-9 ; pmcid PMC7015180
19. Chen T, Yu WH, Izard J. The human oral microbiome database. *Database.* 2010;2010:baq013-baq013. doi: 10.1093/database/baq013; pmid: 20624719; pmcid: PMC2911848
原文XML識別子 : doi 10.1093/database/baq013 ; pmid 20624719 ; pmcid PMC2911848
20. Bokulich NA, Kaehler BD, Rideout JR. Optimizing taxonomic classification. *Microbiome.* 2018;6:90. pmid: 29773078; doi: 10.1186/s40168-018-0470-z; pmcid: PMC5956843
原文XML識別子 : pmid 29773078 ; doi 10.1186/s40168-018-0470-z ; pmcid PMC5956843
21. Shannon CE. A mathematical theory of communication. *BSTJ.* 1948;27:379-423. doi: 10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x
原文XML識別子 : doi 10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x
22. Chao A. Nonparametric estimation of the number of classes in a population. *Scand J Stat.* 1984;11:265-270.
23. McMurdie PJ, Holmes S. Phyloseq: an r package. *PLoS One.* 2013;8:e61217. pmid: 23630581; doi: 10.1371/journal.pone.0061217; pmcid: PMC3632530
原文XML識別子 : pmid 23630581 ; doi 10.1371/journal.pone.0061217 ; pmcid PMC3632530
24. Han H, Choi YH, Kim SY, et al. Optimizing microbiome reference databases with PacBio full-length 16S rRNA sequencing for enhanced taxonomic classification and biomarker discovery. *Front Microbiol.* 2024;15:1485073. doi: 10.3389/fmicb.2024.1485073; pmid: 39654676; pmcid: PMC11625778
原文XML識別子 : doi 10.3389/fmicb.2024.1485073 ; pmid 39654676 ; pmcid PMC11625778
25. Marsh PD. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res.* 2004;38:204-211. doi: 10.1159/000077756; pmid: 15153690
原文XML識別子 : doi 10.1159/000077756 ; pmid 15153690
26. Kolenbrander PE, Palmer Jr. RJ, Periasamy S. Oral multispecies biofilm development. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8:471-480.. pmid: 20514044; doi: 10.1038/nrmicro2381
原文XML識別子 : pmid 20514044 ; doi 10.1038/nrmicro2381
27. Marsh PD, Moter A, Devine DA. Dental plaque biofilms. *Periodontol 2000.* 2011;55:16-35. doi: 10.1111/j.1600-0757.2009.00339.x; pmid: 21134226
原文XML識別子 : doi 10.1111/j.1600-0757.2009.00339.x ; pmid 21134226
28. Dashper SG, Mitchell HL, KA LC. Temporal development of the oral microbiome. *NatSR.* 2019;9:19732. doi: 10.1038/s41598-019-56233-0; pmcid: PMC6930300; pmid: 31874981
原文XML識別子 : doi 10.1038/s41598-019-56233-0 ; pmcid PMC6930300 ; pmid 31874981
29. American Academy of Pediatric, D. Policy on early childhood caries (ECC). *The Reference Manual of Pediatric Dentistry.* 2025.
30. Parisotto TM, Steiner-Oliveira C, Silva CM. Early childhood caries and mutans streptococci. *Oral Health & Preventive Dentistry.* 2010;59-70. pmid: 20480056
原文XML識別子 : pmid 20480056
31. Tanner ACR, Mathney JMH, Kent Jr RL. Cultivable anaerobic microbiota of severe ecc. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1464-1474. doi: 10.1128/JCM.02427-10; pmid: 21289150; pmcid: PMC3122858
原文XML識別子 : doi 10.1128/JCM.02427-10 ; pmid 21289150 ; pmcid PMC3122858

32. Caufield PW, Schön CN, Saraithong P. Oral lactobacilli and dental caries. J Dent Res. 2015;94:110S-118S. doi: 10.1177/0022034515576052; pmid: 25758458; pmcid: PMC4547204

原文XML識別子 : doi 10.1177/0022034515576052 ; pmid 25758458 ; pmcid PMC4547204

33. Park JH, Kim SY, Lim H, et al. A cross-sectional study of supragingival microbiome depending on age in Korean population. Sci Rep. 2026;16(1):22093. doi: 10.1038/s41598-026-47336-6; pmid: 42135323; pmcid: PMC13369666

原文XML識別子 : doi 10.1038/s41598-026-47336-6 ; pmid 42135323 ; pmcid PMC13369666

34. Doel JJ, Hector MP, Amirtham CV. Protective effect of salivary nitrate. Eur J Oral Sci. 2004;112:424-428. doi: 10.1111/j.1600-0722.2004.00153.x; pmid: 15458501

原文XML識別子 : doi 10.1111/j.1600-0722.2004.00153.x ; pmid 15458501

35. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN. Defining the normal bacterial flora. J Clin Microbiol. 2005;43:5721-5732. doi: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005; pmid: 16272510; pmcid: PMC1287824

原文XML識別子 : doi 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005 ; pmid 16272510 ; pmcid PMC1287824

36. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. Pharmacol Res. 2013;69:137-143. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.006; pmid: 23201354

原文XML識別子 : doi 10.1016/j.phrs.2012.11.006 ; pmid 23201354

37. Nascimento MM, Alvarez AJ, Huang X. Arginine metabolism in supragingival oral biofilms. JDR Clinical & Translational Research. 2019;4:262-270. doi: 10.1177/2380084419834234; pmid: 31039043; pmcid: PMC6572888

原文XML識別子 : doi 10.1177/2380084419834234 ; pmid 31039043 ; pmcid PMC6572888

38. Willis JR, Gabaldón T. The human oral microbiome in health and disease. Microorganisms. 2020;8:308. doi: 10.3390/microorganisms8020308; pmid: 32102216; pmcid: PMC7074908

原文XML識別子 : doi 10.3390/microorganisms8020308 ; pmid 32102216 ; pmcid PMC7074908

39. Rosier BT, Takahashi N, Zaura E. The importance of nitrate reduction for oral health. J Dent Res. 2022;101:887-897. doi: 10.1177/00220345221080982; pmid: 35196931

原文XML識別子 : doi 10.1177/00220345221080982 ; pmid 35196931

原文の整合性と訳注

以下は原著の表記・数値・研究上の限界についての注記です。本文中の原著の数値や結論を無断で訂正したものではありません。

訳注1：対象コホートの文献対応が原文内で一致していない。表1のSato, 2023に該当する文献は参考文献一覧にない。対象研究として引用される[10,14-17]にはYama, 2024とSulyanto, 2019が含まれる一方、表1にあるDzidic, 2018は[8]であり、この引用集合に含まれない。どの表記が正しいかはコピーXMLだけでは確定できず、黙って置換できない。

訳注2：方法には研究別解析の後に全研究をcollectively解析したとある一方、コホート横断的解析フレームワークと限界では各コホートを独立に解析し、個票のプーリングや定量的メタ解析を行っていないと説明している。collectivelyが結果の記述的統合を意味するのか、別の解析を意味するのか明示されていない。

訳注3：本文・図注とXML内の図の詳細説明には傾向や時期の相違がある。図1のlong-descはChao1中央値が1歳の約200〜300から2〜3歳の400超へ増加すると記述する一方、本文・図注は1〜3歳の相対的安定を述べる。図2では本文がStreptococcus oralis subsp. dentisaniの1週〜6か月の高値を述べるのに対し、long-descは同名のclade_398が低値から5歳まで増加すると記述する。図3では本文がクラスター2の3歳以降の低下、クラスター3の2〜3歳からの増加を述べる一方、long-descは前者の高値・変動が5歳まで続き、後者が9か月から増加すると記述する。画像は監査対象外であり、本文と付属説明のどちらが正しいかは確定できない。

訳注4：参考文献7と30には、原文XML自体に巻の記載がない。これは識別子の誤結合とは別の原文書誌情報の不足であり、整形時に推測で巻号を補ってはならない。

訳注5：原著が明記する研究上の限界として、5コホートの採取時点・地域・シーケンシング法・標的領域に異質性があり、統合効果量や研究間異質性の定量評価は行われていない。再現性の主張は独立解析で反復した記述的パターンに基づくもので、翻訳上の欠陥ではない。

訳注6：原著は、相対存在量から絶対量の増減を判断できないことと、異なる部分領域の短鎖16S rRNA配列による種同定が推定的であることを認めている。菌種名やクラスターを確定的な同定・絶対量変化として解釈できないという研究上の限界である。

訳注7：原著の記述によれば、予防的介入の効果は評価されておらず、この時期の介入が長期的利益を増すとは結論できない。臨床・行動共変量の不足による因果推論の制約も明記されている。発達時期の記述を介入効果の証拠に読み替えることはできない。

訳注8：提供XMLでは図2・図3のalt-text (代替説明) がそれぞれ「B: genera,」 「Panel.」で途切れています。図4のalt-textは「across 1.」、long-desc (詳細説明) は「Relative Abundance (% , log scale.」で終わり、文や括弧が不完全です。これらは翻訳時の抽出漏れではなく提供XML自体の記述であり、欠けた内容を推測で補っていません。

原著・翻訳情報

PMID : 42741665 | DOI : 10.1080/20002297.2026.2728748

原文確認資料 : <https://www.ebi.ac.uk/europepmc/webservices/rest/PMC13573508/fullTextXML>

原著公開日 : 2026-09-11 | 翻訳日 : 2026-09-17

日本語主本文・表・図注 (原図・図中の文字・別ファイルの補足資料を除く)

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。