

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05056

研究課題名(和文) 肥満・糖尿病・歯周疾患への遺伝的背景と環境・代謝要因の相互作用に対する包括的解析

研究課題名(英文) Comprehensive analysis for the genetic background to obesity, diabetes, a periodontal disease and the interaction of environmental, and the metabolic factor

研究代表者

葭原 明弘 (Akihito, Yoshihara)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：50201033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々はbeta-3 adrenergic receptor、PPR gammaおよび VDR TaqIには歯周病に対し交互作用が存在すると仮説を立てた。55-79歳、1055名に対し調査が実施された。その結果、慢性腎臓病と歯周病との間には双方向の関連性があることが明らかとなった。beta-3 adrenergic receptor と PPAR gammaの遺伝子多型は、独立してではなく、肥満女性において、交互作用が確認された。VDR TaqIと慢性腎臓病との間には、重度歯周病が存在している場合に関連性が認められた。以上より歯周病と遺伝子多型との間には交互作用が存在すると示唆された。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that gene polymorphisms such as beta-3 adrenergic receptor, PRR gamma and VDR TaqI might have gene-environmental and gene-gene interactions in periodontal disease. These studies were conducted by 1055 participants aged 55-79 years old. These results showed that chronic kidney disease (CKD) and periodontal disease can have reciprocal effect. In addition, beta-3 adrenergic receptor and PPAR gamma gene polymorphism were not independent risk factor for periodontal disease. However, the interaction between beta-3 adrenergic receptor and PPAR gamma gene poly morphism was associated significantly with periodontal disease in obese elderly females. There might be a correlation between the VDR TaqI genotype and CKD when severe levels of periodontal disease are present, Our studies suggest that there might be a gene-gene or gene-environmental interaction among periodontal disease and each gene polymorphism.

研究分野：予防歯科

キーワード：歯周病 遺伝子多型 肥満 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

過去のツイン調査等により歯周疾患の30~50%は遺伝要因により発症および進行していることが明らかになっている。しかし、その詳細を示すことは未だできていない。一方、わが国では、生活習慣病が増加し、60歳代では高血圧と高脂血症が各60%、肥満と高血糖が各30%を占めている。また、日本人は肥満から糖尿病を合併する確率が高い。

肥満と歯周疾患の関連については、1998年以降、主に、横断研究が報告されている。BMI、体脂肪率、ウエストヒップ比いづれについても、その値が高いほど深い歯周ポケットを有する者の割合が高かった。肥満の歯周疾患の罹患に対するオッズ比は3~8倍であった。さらに、糖尿病と骨疾患についてみると、糖尿病群は非糖尿病群に比し2~2.5倍骨折発症率が高いという成績や、閉経後の□型糖尿病女性で股関節骨折が増加することなどが報告されている。

遺伝要因についてみると、肥満、糖尿病関連の遺伝子多型には、beta 3 アドレナリン受容体、脱共役たんぱく質3プロモーター、レプチン受容体などが報告されている。しかし、これらの遺伝子多型については、同一の多型であっても、疾患への寄与率については調査間で大きな違いがあり、統計学的に有意差の認められないものも存在している。そこで、我々は、炎症状態等により、歯周病に対し gene-environmental および gene-gene の相互作用があると仮説を立てた。

## 2. 研究の目的

本調査の目的は、慢性腎臓病と歯周病の相互作用について評価すること、beta 3-adrenergic receptor と peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) gamma の相互作用と歯周病との関連を評

価すること、さらに、ビタミンDレセプター遺伝子多型(VDR)と慢性腎臓病と歯周病との関連を明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

全体で、55-74歳、1055名を調査対象とした。まず、最初の調査では、非喫煙の閉経女性332(55-74歳)人を対象に分析を行った。高感度CRP、血清オステオカルシン、および血清シスタチンCレベルを測定した。歯周病マーカーとして、歯周組織炎症領域面積(PISA)、およびクリニカルアタッチメントレベルを測定した。腎機能を従属変数に、歯周病マーカー、血清オステオカルシンレベル、および血清高感度CRPレベルを独立変数に設定し、ロジステック回帰分析を実施した。さらに、歯周病マーカーを従属変数に、血清オステオカルシンレベル、血清シスタチンCレベル、および高感度CRPを独立変数に設定し、ポアソン回帰分析を実施し、Prevalence rate ratio (PRR)を求めた。

また、HbA1Cを測定すると共に、beta3-adrenergic receptor と PPARgamma を決定した。口腔内状況として、残存歯数をカウントすると共に、歯周ポケット深さ、およびクリニカルアタッチメントレベルを測定した。歯周病関連マーカー(4-5mmまたは6mm以上の歯周ポケット部位数またはクリニカルアタッチメント部位数)とbeta3-adrenergic receptor と PPARgamma およびその交互作用項との関連をみるためポアソン回帰分析を行い、PRRを算出した。その際、年齢、高感度CRPレベル、HbA1Cレベルで調整した。残存歯数についてはオフセットとした。

さらに、79歳、345名を対象とし分析を実施した。腎機能については見込み糸球体濾過率(eGFR)で評価した。60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上を腎機能の低下な

し群、6060mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満を腎機能の低下群とした。VDR TaqI 遺伝子型も評価した。eGFR、PISAに基づき、対象者を4分類した後、上位25%群とそれ以外群の2分類とした。異なったPISAグループでeGFRとVDR TaqI 遺伝子型との関連をみるためロジスティック回帰分析を実施し、オッズ比を算定した。その際、eGFRを従属変数に、VDR TaqI 遺伝子型、HbA1C、性別、喫煙習慣、およびBMIを独立変数とした。

#### 4. 研究成果

ロジスティック回帰分析の結果、PISAは統計学的に有意に血清シスタチンCレベルと関連していた。血清シスタチンCレベルのオッズ比は2.44 (p=0.0011)であった。同様の傾向は血清オステオカルシンレベルに対しても認められた。結果は、PISAまたは高感度CRPと血清シスタチンCとの間で正の関連があることを示している。PISAに対するオッズ比は2.44 (p=0.011)であった。PISAは歯周組織表皮の出血を伴う炎症面積を反映している。さらに高感度CRPは全身的炎症状態と関連している。本分析では、腎機能を評価する血清シスタチンCレベルを従属変数に設定している。したがって、炎症のある歯周組織の範囲と全身的な炎症状態の状況はいずれも腎機能に影響を与えることが明らかとなった。さらに本調査結果は、血清オステオカルシンレベル、および血清シスタチンCレベルと高感度CRPおよび歯周病とのあいだに正の関連が認められた。血清オステオカルシンレベルは骨代謝マーカーである。本分析では歯周病マーカーであるPISAを従属変数に設定した。炎症を伴う歯周組織面積および全身的炎症状態は腎機能に影響を及ぼし、骨代謝および腎機能の低下した人では歯周病に発症・進行しやすいことが明らか

となった。

また、BMIが25以上の対象者においては歯周病マーカーに対するbeta 3-adrenergic receptorのPRRは0.13-0.70 (P<0.0001-0.74)であった。歯周病マーカーに対するPPAR gammaのPRRは0.66-3.14 (P=0.01-0.68)であり、交互作用項のPRRは1.69-12.61 (P<0.0001-0.33)であった。しかし、BMIが25未満の対象者においては一定の傾向は認められなかった。

さらに、BMIが25以上の対象者ではbeta 3-adrenergic receptorとPRR gammaと歯周ポケット深さ、クリニカルアタッチメントレベル、およびPISAの間には正の関連が認められた。本調査では2つの遺伝子多型の交互作用項のPRRは1.69-12.61 (p<0.0001-0.34)であった。しかし、それぞれの遺伝子タイプでは、残存歯数と歯周病パラメーターの間には有意な差は認められなかった。したがって、beta3-adrenergic receptorとPRRgammaは独立した歯周病のリスクファクターではなく、それぞれの相互作用が歯周病と関連していることが明らかになった。特にこの傾向はBMIが25以上のグループで顕著であった。さらに、PISA上位25%群においてeGFRとVDR TaqI 遺伝子型との間にはオッズ比3.97の関連が認められ、これは統計学的に有意であった (p=0.027)。本調査結果は、歯周病が存在する場合、これは全身的な炎症状態と関連し、そのような状況下では、VDR TaqI 遺伝子型と慢性腎臓病と関連することが明らかになった。これらのことは、歯周病と遺伝子多型との関連には肥満、炎症、腎機能、骨代謝が係わる中で、gene-environmental および gene-gene の相互作用が存在することを意味している。

## 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

A Yoshihara, M Iwasaki, H Miyazaki, K Nakamura: Bidirectional relationship between renal function and periodontal disease in older Japanese women. J Clin Periodontol. 43(9):720-726, 2016.

A Yoshihara, N Sugita, M Iwasaki, Y Wang, H Miyazaki, H Yoshie, K Nakamura: Relationship between renal function and periodontal disease in community-dwelling elderly women with different genotypes, J Clin Periodontol. 44(5): 484-489, 2017.

A Yoshihara, N Kaneko, M Iwasaki, K Nohno, H Miyazaki: Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to chronic kidney disease and periodontal disease in community-dwelling elderly, J Clin Periodontol, 2018, in press.

[学会発表](計6件)

車 玉蘭、杉田典子、葎原明弘、花井悠貴、岩崎正則、吉江弘正 : The relationship between macrophage erythroblast attacher (MAEA) gene polymorphism and periodontitis in postmenopausal Japanese women、第59回春季日本歯周病学会学術大会、鹿児島市、平成28年5月20日(金)、5月21日(土)

Y Che, N Sugita, N Takahashi, A Yoshihara, Y Hanai, M Iwasaki, H Miyazaki, K Nakamura, H Yoshie: Macrophage erythroblast attacher gene polymorphism and periodontitis in postmenopausal

women, 94th IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition – Seoul, Korea. June 22-25, 2016.

A Yoshihara, M Iwasaki, H Miyazaki, K Nakamura: Bidirectional relationship between renal function and periodontal disease in older Japanese women, 94th IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition – Seoul, Korea. June 22-25, 2016.

黒木歩、杉田典子、葎原明弘、小林哲夫、吉江弘正 : 日本人成人における血中肝機能マーカーと歯槽骨吸収度との関連性について、平成29年度新潟歯学会第1回例会、新潟大学歯学部、2017年7月1日

車玉蘭、杉田典子、高橋直紀、葎原明弘、宮崎秀夫、吉江弘正 : THP-1細胞における歯周病原細菌由来LPS刺激によるMAEAの発現変動とその機能の解析、平成29年度新潟歯学会第1回例会、新潟大学歯学部、2017年7月1日

A Yoshihara: Renal function, boneturnover and periodontal disease. International collaborative symposium on development of human resources in practical oral health and treatment, Alila Hotel, Pecanongan, Jakarta, February 11-13<sup>th</sup>, 2018

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

葭原 明弘（YOSHIHARA akihiro）  
新潟大学・医歯学系・教授  
研究者番号：50201033

(2)研究分担者

宮崎 秀夫（MIYAZAKI hideo）  
新潟大学・医歯学系・教授  
研究者番号：00157629

中村和利（NAKAMURA Kazutoshi）  
新潟大学・医歯学系・教授  
研究者番号：70207869