

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20646

研究課題名(和文) 唾液ストレスマーカーと自律神経機能、および全身疾患との関連に対する研究

研究課題名(英文) Influence of autonomic function and systemic illness on salivary stress markers.

研究代表者

松井 大輔 (Matsui, Daisuke)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20613566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：日本多施設共同コホート研究京都フィールドの参加者を対象に唾液ストレスマーカーを測定し、口腔内状態、生活習慣および自律神経との関連を検討した。男性では残存歯数の少ないもの、歯周病が進行しているものおよび喫煙者においてストレスマーカーの値が有意に高くなっていた。女性においては、他人から口臭を指摘されたことがあるものでストレスマーカーの値が有意に高くなっていた。口腔内状態や生活習慣もストレスの一因となる可能性が示唆された。また、男女ともに唾液採取時間(午前、午後)においてストレスマーカーに有意差を認めため、唾液採取時間に注意する必要がある。

研究成果の概要(英文)：I measured salivary stress markers for participants of Japan Multi-Institutional

Collaborative Cohort Study Kyoto field, and examined the relationship between salivary stress markers (cortisol, lactoferrin (Lf), interleukin-6 (IL-6) and chromogranin A) and intraoral state, lifestyle habits and systemic illness. In males, there was a significant difference in salivary cortisol based on the number of remaining teeth and saliva sampling time, in salivary IL-6 based on smoking and alcohol status and saliva sampling time, and in salivary Lf based on Community Periodontal Index, smoking status and saliva sampling time. Salivary cortisol and IL-6 had significantly difference in pointed out as having a bad breath by another person, and salivary cortisol had significantly difference in saliva sampling time in female. When measuring stress with salivary stress markers, it is necessary to consider saliva sampling time in males and saliva sampling time in women.

研究分野：歯科学

キーワード：唾液 ストレス 自律神経機能 口腔

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省による平成 23 年国民健康・栄養調査では、「日常生活の中で悩みや不安を感じている者」の割合は男性で 77.5%、女性で 84.6%であった。環境やライフサイクルの変化、仕事・家庭の問題や複雑な人間関係等、現代において多少のストレスは避けては通れないものとなっている。これについて、厚生労働省は精神疾患を 5 大疾病の 1 つに加え、メンタルヘルス対策を重点化している。精神的、身体的ストレスは自律神経のバランスを乱し、自律神経失調症や神経性胃炎等の疾患を引き起こすことが知られている。また、精神疾患などの脳に関わる病気だけでなく、歯周病や糖尿病および癌のような生活習慣病の発症にも影響するといわれている。

ストレス検査には主観的、物理的、生物学的な方法があり、生物学的な検査方法として唾液検査が注目されている。唾液は血液を成分として産生されており、さまざまな生体情報を含んでいる。また唾液検査は簡易的で非侵襲的な検査であり、患者負担を軽減するという意味でも非常に有用である。その他にも自律神経の影響を受けて唾液の産生が調整されているため、自律神経機能やそれに反応する生体機能の測定に唾液は有用であると思われる。しかしながら唾液成分、自律神経機能、生活習慣および全身疾患の関連についての多面的な研究はあまり行われていない。

申請者は平成 25 年度科学研究費助成事業(若手 B)による「唾液ストレスマーカーと歯牙喪失、および全身疾患との関連に対する研究」において平成 25 年度に約 100 人のコホート集団を対象として、唾液成分のストレスマーカー(唾液アミラーゼ、クロモグラニン A、コルチゾール、インターロイキン-6)を測定し、歯牙喪失、口腔衛生行動との関連および生活習慣や全身疾患との関連の有無を検討し、男性において残存歯数の少ない者は唾液アミラーゼが有意に高値を示し、咬合不全がストレスの要因になりうる可能性があるという研究成果を報告した。

唾液採取を実施している研究フィールドは、申請者の所属教室にて平成 20 年度から文部科学省科研費特定領域研究(平成 18~21 年度)および文部科学研究費補助金(平成 22 年度~)による新学術領域「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」の「日本多施設共同コホート研究: J-MICC Study」(研究分担者: 渡辺能行)である。平成 25 年度より 5 年前に調査したベースライン参加者の追跡調査を実施しており、引き続き平成 27 年、28 年度もベースライン参加者の追跡調査を予定している。これにより新たに約 2700 名の唾液検査データ、基礎情報、口腔衛生、生活習慣等の情報を現在取得したデータに追加可能である。また、平成 26 年度の追跡調査より自律神経機能測定器: きりつ名人(クロスウェル社製)を導入しており、自律神経活動量・交感神経・副交感神経のバランスの測

定が可能である。

この研究により、唾液成分検査および自律神経機能検査の有用性を示すことで、本研究の成果発表を通じ、受診者だけでなく医療関係者、さらには一般住民において、全身健康の維持・増進に対する新たな指標の 1 つとなる可能性がある。

2. 研究の目的

平成 22 年度より前向き調査として継続追跡している約 2700 人のコホート集団を対象として、これまでの我々の研究成果をもとに、唾液成分のストレスマーカー(唾液アミラーゼ、クロモグラニン A、コルチゾール、インターロイキン-6、IgA)を測定し、歯牙喪失、口腔衛生行動との関連および自律神経機能、生活習慣や全身疾患との関連の有無を横断的および縦断的に検討することが目的である。

3. 研究の方法

(1) 口腔内状況の診査、唾液採取、口腔保健に関するアンケートの実施

歯科医師が対象者と対面になり口腔内診査を実施し、残存歯数を歯周病の評価指標である地域歯周疾患指数(CPI)確認した。

唾液は唾液採取用スワブにて安静時唾液を採取し、酵素免疫測定法(ELISA 法)により、唾液成分のストレスマーカーとしてアミラーゼ、クロモグラニン A、コルチゾール、IL-6、ラクトフェリンを測定した。

口腔保健に関するアンケートにて、口腔清掃習慣・口腔保健への意識・現在の口腔内の主観的状况を把握した。

(2) ベースライン調査後の健康状態・生活習慣と罹患疾患の調査

自記式アンケートを用い、追跡調査中の対象者の生活習慣の変化や罹患疾患の把握を行った。アンケート項目は、睡眠(日頃の睡眠はあなたにとって十分だと思いますか。)、ストレス(あなたは、最近 1 年間にストレスを感じましたか。)、喫煙歴等とした。

(3) 自律神経機能の計測

自律神経機能については、きりつ名人(クロスウェル社製)を使用し自律神経活動量・交感神経・副交感神経のバランスを測定した。

(4) 取得データの解析

平成 25~28 年度に得られたデータを入力し下記についての下記の解析を行った。

(1) 唾液ストレスマーカーと残存歯数および口腔衛生行動がどのように関連について、残存歯数 20 歯以上と、19 歯以下の群に分け、各唾液ストレスマーカーとの関連について共分散分析を用いて解析を行った。

(2) 唾液ストレスマーカーと生活習慣との

関連について、喫煙、飲酒、最近1年間のストレス自覚等をカテゴリーに分け共分散分析を用いて解析を行った。

(3) 唾液ストレスマーカーと自律神経機能との関連について、L/H比(自律神経機能の評価指標)を3分位に分け共分散分析を用いて解析を行った。

4. 研究成果

解析対象者は男性327名(平均年齢:55.6±8.1歳)、女性241名(平均年齢:53.3±8.2歳)であった。男女間において、コルチゾール(男性:0.19±0.10μg/dl、女性:0.16±0.08μg/dl)、クロモグラニンA(男性:10.2±9.16 pmol/ml、女性:12.8±10.2 pmol/ml)で有意な差を認めた。

(1) 唾液ストレスマーカーと口腔内状態との関連

男性ではアミラーゼにおいて残存歯数が19本以下(109.0±57.5kU/L)と20本以上の者(82.1±58.6kU/L)およびインターロイキン6において19本以下(8.65±11.4pg/ml)と20本以上の者(4.6±7.5pg/ml)で有意な差を認めた。またアミラーゼにおいて義歯使用者(106.7±53.3kU/L)と義歯未使用者(79.7±59.4kU/L)およびインターロイキン6において義歯使用者(7.88±9.84pg/ml)、未使用者(4.93±7.92pg/ml)で有意な差を認めた。

女性ではラクトフェリンにおいてCPIコード0(8.43±6.17μg/dl)とCPIコード1,2(13.3±11.3μg/dl)とCPIコード(16.2±12.8μg/dl)で有意差を認めた。またラクトフェリンにおいて他人に口臭を指摘されたことがある者(0.20±0.10μg/dl)と指摘されなかったことがない者(0.15±0.07μg/dl)で有意な差を認めた。

男性において残存歯数および義歯の使用においてアミラーゼおよびインターロイキン6で有意な差を認め、アミラーゼ咬合不全およびインターロイキン6は咬合不全に対するストレスを反映している可能性が示唆された。女性については、ラクトフェリンと歯周病の評価指標であるCPIおよび口臭との関連を認め、歯周組織の炎症を反映している可能性が示唆された。

(2) 唾液ストレスマーカーと生活習慣との関連

男性ではクロモグラニンAにおいて最近1年間でストレスを感じた者(10.7±9.34 pmol/ml)とそうでない者(8.78±5.54 pmol/ml)で有意な差を認めた。またインターロイキン6において現喫煙者(3.03±3.53pg/ml)と、過去喫煙を含む非喫煙者(5.03±5.30pg/ml)およびラクトフェリンにおいて現喫煙者(8.54±7.89μg/dl)と、過去喫煙を含む非喫煙者(12.1±10.4μg/dl)

で有意な差を認めた。

男女ともに糖尿病、高血圧症、脂質異常症の薬を服用しているものでは各唾液ストレスマーカーに有意な差を認めなかった。

男性においては、ストレスを感じたものでクロモグラニンAが有意に上がっていることから、自己認識であるがストレスの評価にクロモグラニンAが有効である可能性が示唆された。また喫煙者のインターロイキン6およびラクトフェリンが有意に低いことは、喫煙による免疫機能の低下による影響を反映している可能性が示唆された。

(3) 唾液ストレスマーカーと自律神経機能との関連

男性および女性では各唾液ストレスマーカーとL/H比に関連を認めなかった。

今回の研究では、自律神経機能をL/H比で評価したがその他の評価方法も含めた解析をする必要があると思われる。

(4) 唾液ストレスマーカーと唾液採取時間との関連

男性においてコルチゾール(午前:0.20±0.11μg/dl、午後:0.17±0.08μg/dl)、ラクトフェリン(午前:10.4±9.33μg/dl、午後:13.6±11.4μg/dl)、インターロイキン6(午前:4.18±4.89pg/ml、午後:5.66±5.28pg/ml)に有意な差を認めた。

女性においてコルチゾール(午前:0.17±0.08μg/dl、午後:0.14±0.06μg/dl)に有意な差を認めた。

唾液ストレスマーカーについては日内変動があることが知られており、既報告の結果と一致した。

解析結果において、平均値よりも標準偏差が大きくなるなど、各唾液ストレスマーカーの数値に大きなばらつきが認められたため、今後は対象者を増やし、唾液ストレスマーカーに影響を与える因子を考慮にいった解析が必要であると思われた。

今回の結果から口腔内状態の悪化がストレスと関係している可能性が示唆された。またラクトフェリンとインターロイキン6を免疫機能の尺度として用いることは有用であると思われた。唾液ストレスマーカーでストレスを評価する際には唾液の採取時間を考慮する必要があると思われた。

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 0件)

[学会発表](計 2件)

松井大輔、渡邊 功、山本俊郎、小山晃英、尾崎悦子、栗山長門、岩井浩明、大道智恵、金村成智、渡邊能行。

「唾液ストレスマーカーと口腔内状態に関する検討」

第 75 回日本公衆衛生学会総会

2016 年 10 月 26 日～28 日

グランフロント大阪

松井大輔、宮谷史太郎、山本俊郎、渡邊 功、
小山晃英、尾崎悦子、栗山長門、金村成智、
渡邊能行。

「唾液ストレスマーカーと口腔内状態および口腔内自覚症状に関する検討」

第 64 回日本口腔衛生学会総会

2015 年 5 月 27 日～29 日

つくば国際会議場

〔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

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松井 大輔 (MATSUI, Daisuke)

京都府立医科大学・医学部・助教

研究者番号：20613566