

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09882

研究課題名(和文) 口腔の健康から健康長寿をめぐる性差パラドックスの解明を目指す研究

研究課題名(英文) Oral health and male-female health-survival paradox

研究代表者

古田 美智子 (Furuta, Michiko)

九州大学・歯学研究院・講師

研究者番号：20509591

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、終末糖化産物(advanced glycation end products: AGEs)で評価した病的老化と口腔の状態の關係に性差があるか調べることを本研究の目的とした。本研究では、AGEsの可溶性RAGE(soluble receptor for AGE: sRAGE)を評価した。sRAGEは細胞表面の膜結合型RAGEとの相互作用を阻害することでデコイ受容体として働くことが分かっている。

sRAGEレベルは女性に比べ男性のほうが低く、男性においてsRAGEの低下と歯の喪失に關係が認められた。男女で口腔状態に差が認められ、この性差にはsRAGEが関与している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

健康寿命を延伸するためには、性差に応じた的確な健康支援を提供することが必要であり、本研究の結果は、その支援策として、性差を考慮した口腔の健康増進を推進する取組みを行う必要性の根拠となりうる。

研究成果の概要(英文)：Gender difference in abnormal aging may result in male-female health-survival paradox. Oral health is potentially associated with abnormal aging. This study aimed to investigate the gender difference between oral health and abnormal aging which is represented by advanced glycation end products (AGEs).

This study focused on soluble receptor for AGEs (sRAGE) which could prevent the adverse effects of RAGE signaling by acting as a decoy. Levels of sRAGE was lower in males than in females. Low levels of sRAGE in plasma were associated with tooth loss in males. Gender difference in oral condition may be related to that in levels of sRAGE.

研究分野：予防歯科

キーワード：歯の喪失 歯周病 終末糖化産物

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生存期間は女性のほうが長い、健康でいられる期間が男性よりも相対的に短いといった生存期間と健康寿命に関して性差パラドックスが存在する。口腔に関して、高齢になると男性よりも女性のほうが口腔の状態は悪化する傾向があり、また、口腔の状態が生存期間や健康寿命に影響することが報告されていることから、病的老化が女性でより早い段階で起こる要因の一つとして、口腔の状態が悪化しやすいことが考えられる。近年、老化の促進に終末糖化産物(advanced glycation end products: AGEs)が関与していることが分かっている。AGEsは歯周病との関連性が報告されているが、性差は不明である。

### 2. 研究の目的

本研究では、生存期間と健康寿命に関する性差パラドックスが起こる要因として、病的老化の性差に注目した。AGEsで評価した病的老化の性差に、口腔の状態が関係するか調べることを本研究の目的とした。

本研究では、AGEsの可溶性 RAGE (soluble receptor for AGE: sRAGE) を評価した。RAGEは細胞内尾部、膜貫通領域および細胞外領域で構成される。細胞外領域は、リガンドと結合する V 領域のほかに、C1、C2 領域の 3 つの免疫グロブリン様領域から構成される。RAGE には細胞内シグナル伝達を引き起こす膜結合型のほかに、細胞外領域切断によって産生される sRAGE の存在が知られている。sRAGE はリガンド結合部位があるため、細胞外で AGEs をはじめとするリガンドを捕捉し細胞表面の膜結合型 RAGE との相互作用を阻害することでデコイ受容体として働くことが分かっている。冠動脈疾患やアルツハイマー病の患者では sRAGE レベルが低下していることが報告されている。本研究は、sRAGE レベルが歯の喪失や歯周病に関連するかを検討する。

### 3. 研究の方法

後ろ向きコホート研究によって、過去の歯科健診結果を用いて口腔状態は評価し、過去に採取した血清試料を用いて sRAGE レベルを評価した。

研究開始当初は、2020 年に歯科健診を実施し、2010 年から 2020 年の 10 年間の口腔の状態の変化を検討する予定であったが、新型コロナウイルス感染症拡大のため、歯科健診が中止となった。そのため、口腔状態の変化の評価は 2010 年と 2012 年の歯科健診結果を用い、2 年間の歯の喪失、歯周病の悪化を評価した。2010 年の健診対象年齢は 60 歳代で、本研究の対象者は 2010 年と 2012 年の歯科健診を受診した 60 歳代とした。歯の喪失は、2 年間の喪失歯数を 2 歯以上と定義し、歯周病の悪化は、2 年間のアタッチメントレベルの喪失 3mm 以上が 1 歯以上と定義した。

2010 年に採取した血漿試料を用い、ELISA キット (Quantikine; R&D system) にて sRAGE レベルを測定した。血漿中の sRAGE は sRAGE に対するモノクローナル抗体によって捕捉され、この捕捉した sRAGE はポリクローナル抗ヒト sRAGE 抗体で検出した。プレートにストレプトアビジン-HRP でインキュベートし、適切な基質で発色させ、プレートリーダーを使用して OD450 で測定した。測定は 2 回行い、結果を平均した。

口腔状態の関連要因として、歯科医院への定期受診や歯磨き回数および喫煙状況、body mass index (BMI) を評価した。

統計解析は、歯の喪失あるいは歯周病の悪化を従属変数とし、sRAGE レベルを独立変数としてロジスティック回帰分析を行った。交絡因子として、年齢、性別、歯科医院への定期受診、歯磨き回数、喫煙状況、BMI を用いた。sRAGE は中央値で高値群と低値群に分けた。

### 4. 研究成果

2010 年と 2012 年の歯科健診を受診し、血漿試料が保存されていた 60 歳代の者は 427 人 (男性 205 人、女性 222 人) だった。

sRAGE レベルの分布を男女別に図 1 に示す。全体で  $1240.6 \pm 589.3 \text{ pg/mL}$  (平均値  $\pm$  標準偏差)  $1112.7$  (842.2, 1485.1) (中央値 [25% 値, 75% 値]) であった。男女別では、sRAGE は男性が  $1138.8 \pm 585.6 \text{ pg/mL}$ 、女性が  $1334.5 \pm 578.2 \text{ pg/mL}$  で女性のほうが高かった (Mann-Whitney U 検定で  $p < 0.001$ )。

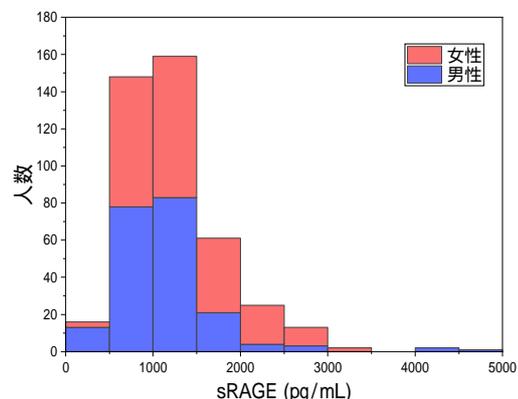


表 1.

		sRAGE		p 値
		低値 (n = 214)	高値 (n = 213)	
性別	男性	53.3%	42.7%	0.029
年齢		64.7±2.8	64.5±3.0	0.552
歯科医院への 定期受診	なし	20.0%	25.4%	0.199
歯みがき回数	1 回	33.8%	17.5%	<0.001
	2 回	52.9%	57.3%	
	3 回	13.3%	25.1%	
現在喫煙	あり	18.7%	12.2%	0.064
BMI		23.9±3.3	22.6±3.3	<0.001
現在歯数		64.7±2.8	64.5±3.0	0.734
平均 PPD		2.26±0.82	2.12±0.69	0.048
平均 CAL		2.63±0.97	2.44±0.90	0.033

sRAGE の低値群と高値群を比較すると、低値群では、男性が多く、歯磨き回数が 1 回の者が多く、BMI が高く、平均歯周ポケット深さ ( probing pocket depth, PPD ) やアタッチメントレベル ( clinical attachment level, CAL ) が高かった ( 表 1 )。

2 年間で 2 歯以上喪失した者は、sRAGE の高値群で 8.0%、低値群で 12.6%であった ( 表 2 )。ロジスティック回帰分析により、年齢、歯科医院への定期受診、喫煙、BMI、現在歯数、平均 CAL で調整した結果、sRAGE が低値であると 2 年後に歯が喪失しているリスクが高いことが認められた ( オッズ比 2.41、95%信頼区間 1.13-5.14 )。

歯周病が悪化した者は、sRAGE の高値群で 20.2%、低値群で 29.4%であった ( 表 3 )。ロジスティック回帰分析で、sRAGE と歯周病の悪化に関係が認められなかった。

表 2. 歯の喪失のオッズ比

		人数	発症率	歯の喪失		
				Model 1	Model 2	Model 3
sRAGE	高値	213	8.0%	1	1	1
	低値	214	12.6%	2.29 (1.14-1.60)	2.43 (1.18-5.01)	2.41 (1.13-5.14)
歯科医院への定期受診	あり	91	11.0%	1	1	1
	なし	310	9.7%	0.87 (0.41-1.86)	0.81 (0.37-1.74)	1.26 (0.53-2.99)
歯みがき回数	3 回	108	10.2%	1	1	1
	2 回	232	9.9%	0.98 (0.45-2.15)	1.01 (0.44-2.30)	1.08 (0.45-2.58)
	1 回	81	12.3%	1.24 (0.49-3.11)	1.45 (0.53-3.97)	1.88 (0.65-5.51)
現在喫煙	なし	361	9.4%	1	1	1
	あり	66	15.2%	1.93 (0.84-4.45)	1.73 (0.72-4.20)	1.31 (0.51-3.37)
BMI		427		0.96 (0.87-1.06)	0.98 (0.88-1.09)	0.96 (0.86-1.07)
現在歯数		427		0.92 (0.88-0.96)		0.96 (0.91-1.02)
平均 CAL		427		2.07 (1.54-79)		1.88 (1.28-2.75)

オッズ比 (95%信頼区間), ロジスティック回帰分析

Model 1: 性別、年齢で調整

Model 2: 性別、年齢、sRAGE、歯科医院への定期受診、歯みがき回数、現在喫煙をモデルに投入した。

Model 3: 性別、年齢、sRAGE、歯科医院への定期受診、歯みがき回数、現在喫煙、現在歯数、平均 CAL をモデルに投入した。

表 3. 歯周状態の悪化のオッズ比

		発症率	歯周状態の悪化		
			Model 1	Model 2	Model 3
sRAGE	高値	20.2%	1	1	1
	低値	29.4%	1.47 (0.93-2.33)	1.37 (0.85-2.22)	1.32 (0.81-2.14)
歯科医院への定期受診	あり	25.3%	1	1	1
	なし	25.5%	1.00 (0.58-1.73)	0.94 (0.54-1.63)	1.01 (0.57-1.78)
歯みがき回数	3 回	30.6%	1	1	1
	2 回	24.6%	0.89 (0.52-1.51)	1.04 (0.59-1.81)	1.03 (0.59-1.80)
	1 回	19.8%	0.65 (0.32-1.31)	0.88 (0.42-1.85)	0.91 (0.43-1.93)
現在喫煙	なし	21.6%	1	1	1
	あり	42.4%	2.04 (1.14-3.66)	1.80 (0.98-3.29)	1.61 (0.86-3.00)
BMI			1.03 (0.96-1.10)	1.03 (0.95-1.10)	1.02 (0.95-1.10)
現在歯数			0.99 (0.95-1.03)		1.02 (0.97-1.06)
平均 CAL			1.33 (1.05-1.67)		1.36 (1.02-1.80)

オッズ比 (95%信頼区間), ロジスティック回帰分析

Model 1: 性別、年齢で調整

Model 2: 性別、年齢、sRAGE、歯科医院への定期受診、歯みがき回数、現在喫煙をモデルに投入した。

Model 3: 性別、年齢、sRAGE、歯科医院への定期受診、歯みがき回数、現在喫煙、現在歯数、平均 CAL をモデルに投入した。

男女別に層別解析をした結果、2 歯以上喪失した者は男性で 10.2%、女性で 10.4%、歯周病が悪化した者は男性で 32.2%、女性で 18.0%であった。ロジスティック回帰分析の結果では、男性において sRAGE の低値と歯の喪失に関連性が認められた (表 4)。

表 4. 男女別の歯の喪失または歯周状態の悪化のオッズ比

		歯の喪失 調整モデル		歯周状態の悪化 調整モデル	
男性 sRAGE	高値	5.5%	1	28.6%	1
	低値	14.0%	6.17 (1.64-23.21)	35.1%	1.20 (0.62-2.31)
女性 sRAGE	高値	9.9%	1	14.0%	1
	低値	10.9%	1.27 (0.46-3.48)	22.8%	1.44 (0.67-3.06)

オッズ比 (95%信頼区間)

年齢、sRAGE、歯科医院への定期受診、歯みがき回数、現在喫煙、現在歯数、平均 CAL をモデルに投入した。

sRAGE は、膜結合型 RAGE と競合することで拮抗的な役割を果たし、RAGE のシグナル伝達の悪影響を防ぐと考えられている。sRAGE レベルが高い糖尿病患者は、sRAGE レベルが低い糖尿病患者と比べ、AGEs が介する損傷に対して抵抗性を示すことが報告されている[1]。また、歯周病の者で歯肉上皮に AGEs が多く認められたことが報告されており[2]、本研究の結果を考慮すると、sRAGE レベルが低いと、AGEs が口腔状態へ悪影響を及ぼしやすく、歯を喪失するリスクが高くなることが考えられる。

性差については、sRAGE レベルは女性に比べ男性のほうが低く、男性において sRAGE の低下と歯の喪失に関係が認められた。男女で口腔状態に差が認められるが、この性差には sRAGE が関与している可能性がある。

#### 【参考文献】

1. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J.* 2003; 370: 1097–1099.
2. Abbass MM, Korany NS, Salama AH, et al. The relationship between receptor for advanced glycation end products expression and the severity of periodontal disease in the gingiva of diabetic and non diabetic periodontitis patients. *Arch Ora Biol.* 2012; 57: 1342-1354.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kuroe Kei, Furuta Michiko, Takeuchi Kenji, Takeshita Toru, Suma Shino, Shinagawa Takashi, Shimazaki Yoshihiro, Yamashita Yoshihisa	4. 巻 48
2. 論文標題 Association between periodontitis and fibrotic progression of non alcoholic fatty liver among Japanese adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Periodontology	6. 最初と最後の頁 368 ~ 377
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jcpe.13415	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuta M, Takeuchi K, Takeshita T, Tanaka A, Suma S, Shinagawa T, Shimazaki Y, Yamashita Y.	4. 巻 30
2. 論文標題 Longitudinal associations of toothbrushing with obesity and hyperglycemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 556 ~ 565
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2188/jea.JE20190165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuta M, Fukai K, Aida J, Shimazaki Y, Ando Y, Miyazaki H, Kambara M, Yamashita Y	4. 巻 61
2. 論文標題 Periodontal status and self-reported systemic health of periodontal patients regularly visiting dental clinics in the 8020 Promotion Foundation Study of Japanese Dental Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral Science	6. 最初と最後の頁 238 ~ 245
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 古田美智子, 竹内研時, 竹下徹, 須磨紫乃, 影山伸哉, 朝川美加季, 黒江慧, 柴田幸江, 嶋崎義浩, 二宮利治, 山下喜久
2. 発表標題 地域住民の口腔の健康状態の経年的変化と歯科疾患実態調査との比
3. 学会等名 第69回日本口腔衛生学会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒江慧, 古田美智子, 竹内研時, 田中照彦, 須磨紫乃, 竹下徹, 品川隆, 山下喜久
2. 発表標題 歯周状態と肝機能の関連性について
3. 学会等名 第40回九州口腔衛生学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	竹内 研時  (Takeuchi Kenji)  (10712680)	名古屋大学・医学系研究科・准教授   (13901)	
研究分担者	山下 喜久  (Yamashita Yoshihisa)  (20192403)	九州大学・歯学研究院・教授   (17102)	
研究分担者	二宮 利治  (Ninomiya Toshiharu)  (30571765)	九州大学・医学研究院・教授   (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------