

令和 4 年 4 月 14 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09919

研究課題名(和文) 遺伝子多型に着眼した、歯周病が透析患者の心血管死リスクに与える影響の個人差の解明

研究課題名(英文) Role of gene polymorphisms in the association between periodontal disease and cardiovascular disease mortality risk among hemodialysis patients:

研究代表者

岩崎 正則 (Iwasaki, Masanori)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長

研究者番号：80584614

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)：本研究の目的は、透析患者を対象とした前向きコホート研究を新たに実施し、歯周病が透析患者の心血管死リスクへ与える影響を、特に疾患感受性に関連する遺伝子多型の観点から明らかにすることにある。
新型コロナウイルス感染症の拡大により、予定していた調査を完遂できなかったが、既存のデータを活用しながら、歯周病と腎機能、血管内皮機能、認知機能、生活習慣の関連などを広く明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎機能低下は歯周病進行のリスク因子であること(Journal of Periodontology)、種々の慢性疾患のリスク因子とされている不健康な生活習慣は口腔(歯周病)にも影響を与えること(Journal of Clinical Periodontology)歯周病は軽度認知障害のリスク因子であること(Journal of Periodontal Research)などこれまでになく新規知見を学術誌を通じて公表した。こうした結果は歯周病予防を通じた健康長寿延伸を目指す施策の基盤となり、また新たな研究へ発展させることができると考える。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to investigate the role of gene polymorphisms in the association between periodontal disease and cardiovascular disease mortality risk among hemodialysis patients.

We could not complete the study due to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. However, with the use of existing data of epidemiological study, we have demonstrated the association of periodontal disease with kidney function, vascular endothelial function, cognitive function, and health behavior.

研究分野：予防歯科学

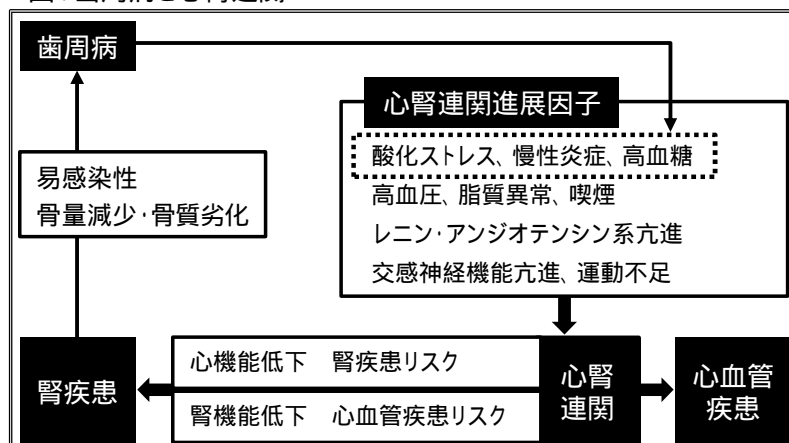
キーワード：慢性腎臓病 歯周病 疫学 老年歯科医学

1. 研究開始当初の背景

現在 30 万人を超え、なお増加を続けるわが国の透析患者の生命予後は不良であり、およそ 3 人に 2 人が透析開始から 10 年以内に亡くなる。透析が必要となっても、生活の質を保ちつつ、より長く生きることを可能にする医療体制の整備が必要である。

患者の主な死因は心血管疾患と感染症(肺炎など)である。特に心血管疾患はわが国での死因の第一位を占める重要な疾患である。心臓と腎臓は体液調節に関して密接な関係があり、いずれかの臓器に障害が起ると、もう一方の臓器に機能低下が起こる。このような機能的連鎖を「心腎連関」と呼ぶ。透析患者は易感染性、骨ミネラル代謝異常を呈するため、歯周病罹患率が高い。歯周病は心腎連関に共通する基盤病態であり、心腎連関を進展させると考えられている(上図)。近年、歯周病が透析患者の生命予後に与える影響について国内外で評価された((1)など)。しかしながら、その結果は一致していない。

図. 歯周病と心腎連関



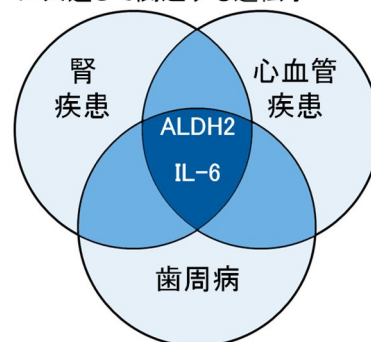
私たちは上記関連には個人差・人種差が存在すると推測した

心臓と腎臓は体液調節に関して密接な関係があり、いずれかの臓器に障害が起ると、もう一方の臓器に機能低下が起こる。このような機能的連鎖を「心腎連関」と呼ぶ。透析患者は易感染性、骨ミネラル代謝異常を呈するため、歯周病罹患率が高い。歯周病は心腎連関に共通する基盤病態であり、心腎連関を進展させると考えられている(上図)。近年、歯周病が透析患者の生命予後に与える影響について国内外で評価された((1)など)。しかしながら、その結果は一致していない。

2. 研究の目的

近年、腎疾患、心血管疾患への感受性の個人差に関連する遺伝子(ADLH2 および IL-6)が同定された(Okada et al. *Nat Genet* 2012 など)。ALDH2 遺伝子多型は血管内皮機能に影響を与え、IL-6 遺伝子多型は IL-6 産生能に影響を与えることで個人差に寄与していると推察されている。私たちはこの 2 つの遺伝子について、歯周病との関連が過去に報告されていることに注目した(Nishida et al. *J Dent Res* 2003 など)。そして歯周病と腎疾患・心血管疾患の関連はこの 2 つの遺伝子の多様性(遺伝子多型)に修飾されているとの仮説を設定した(右図)。

図. 歯周病、腎疾患、心血管疾患に共通して関連する遺伝子



この仮説に基づき透析患者を対象とした前向きコホート研究を新たに実施する。得られたデータから、歯周病が透析患者の心血管死リスクへ与える影響を、特に疾患感受性に関連する遺伝子多型の観点から明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

血液透析患者 250 名を対象にベースライン調査(口腔診査、採血、質問紙調査、診療情報調査)を行う。その後、患者を 2 年間追跡し、コホート研究を完了させる。

そして下記 ~ のステップを踏み、歯周病が透析患者の心血管死リスクへ与える影響を、特に疾患感受性に関連する遺伝子多型の観点から解明する。

「ベースライン時の歯周病の有無」と「研究期間中の心血管死」の情報を収集する。

候補遺伝子(ADLH2 および IL-6)の多型解析を行い、個人差の情報を収集する。

、の情報をもとに、歯周病と候補遺伝子多型の交互作用が心血管死のリスクに与える影響を統計学的に評価する。

4. 研究成果

2019年度までに透析患者166名からデータを採得した。歯周組織状態、血液検体だけではなく、口腔機能に関するデータについても採得した。臨床データを元に研究参加者の病態に応じた結果報告書を作成し、手渡した（研究結果の還元）。

しかしながらその後は新型コロナウイルス感染症の拡大により、予定していた調査を中止した。

そこで当初計画どおりに進まない時の対応策として準備していた既存のコホートフィールドおよび別の研究フィールドより得られたデータを活用し、以下の成果を得た。

1. 地域在住高齢者388名を4年間追跡し、腎機能低下は歯周病進行のリスク因子であることを明らかにした。(2)
2. 地域在住高齢者374名を6年間追跡し、種々の慢性疾患のリスク因子とされている不健康な生活習慣は口腔（歯周病）にも影響を与えることを明らかにした。(3)
3. 地域在住高齢者179名を5年間追跡し、歯周病は軽度認知障害のリスク因子であることを明らかにした。(4)
4. 閉経後女性435名を5年間追跡し、納豆の頻回摂取が骨密度変化を介して、その後の歯の喪失リスクを間接的に抑制していることを明らかにした。(5)
5. 地域在住高齢者185名を対象にした横断研究から、歯周組織の炎症の程度が血管内皮機能と関連していることを明らかにした。(6)
6. 199名のデータをもとにした解析の結果、定期歯科受診を中断しているグループは、定期歯科受診を継続しているグループと比較して、歯周病の有病率が有意に高いことを明らかにした。(7)
7. セルフレポートにより、重度歯周病を精度良く検出できることを明らかにした。(8)
8. 短時間睡眠が重度歯周病と関連していることを明らかにした。(9)

<文献>

1. Iwasaki M, Taylor GW, Awano S, Yoshida A, Kataoka S, Ansai T, et al. Periodontal disease and pneumonia mortality in haemodialysis patients: A 7-year cohort study. *Journal of clinical periodontology*. 2018;45(1):38-45.
2. Iwasaki M, Taylor GW, Sato M, Minagawa K, Ansai T, Yoshihara A. Effect of chronic kidney disease on progression of clinical attachment loss in older adults: A 4-year cohort study. *J Periodontol*. 2019;90(8):826-33.
3. Iwasaki M, Borgnakke WS, Ogawa H, Yamaga T, Sato M, Minagawa K, et al. Effect of lifestyle on 6-year periodontitis incidence or progression and tooth loss in older adults. *Journal of clinical periodontology*. 2018;45(8):896-908.
4. Iwasaki M, Kimura Y, Ogawa H, Yamaga T, Ansai T, Wada T, et al. Periodontitis, periodontal inflammation, and mild cognitive impairment: A 5-year cohort study. *J Periodontal Res*. 2019;54(3):233-40.
5. Iwasaki M, Sato M, Yoshihara A, Saito T, Kitamura K, Ansai T, et al. A 5-year longitudinal association between dietary fermented soya bean (natto) intake and tooth loss through bone mineral density in postmenopausal women: The Yokogoshi cohort study. *Gerodontology*. 2021;38(3):267-75.
6. Iwasaki M, Kimura Y, Yamaga T, Yamamoto N, Ishikawa M, Wada T, et al. A population-based cross-sectional study of the association between periodontitis and arterial stiffness among the older Japanese population. *J Periodontal Res*. 2021;56(2):423-31.
7. Iwasaki M, Usui M, Ariyoshi W, Nakashima K, Nagai-Yoshioka Y, Inoue M, et al. Interruption of regular dental visits during the COVID-19 pandemic due to concerns regarding dental visits was associated with periodontitis in Japanese office workers. *J Periodontal Res*. 2021;56(6):1091-8.

8. Iwasaki M, Usui M, Ariyoshi W, Nakashima K, Nagai-Yoshioka Y, Inoue M, et al. Validation of a self-report questionnaire for periodontitis in a Japanese population. *Scientific Reports*. 2021;11(1):15078.
9. Iwasaki M, Usui M, Ariyoshi W, Nakashima K, Nagai-Yoshioka Y, Inoue M, et al. Sleep duration and severe periodontitis in middle-aged Japanese workers. *Journal of clinical periodontology*. 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Iwasaki Masanori, Kimura Yumi, Yamaga Takayuki, Yamamoto Naomune, Ishikawa Motonao, Wada Taizo, Sakamoto Ryota, Ishimoto Yasuko, Fujisawa Michiko, Okumiya Kiyohito, Otsuka Kuniaki, Matsubayashi Kozo, Ogawa Hiroshi	4. 巻 56
2. 論文標題 A population based cross sectional study of the association between periodontitis and arterial stiffness among the older Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 423 ~ 431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12835	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 Iwasaki Masanori, Kimura Yumi, Ogawa Hiroshi, Yamaga Takayuki, Ansai Toshihiro, Wada Taizo, Sakamoto Ryota, Ishimoto Yasuko, Fujisawa Michiko, Okumiya Kiyohito, Miyazaki Hideo, Matsubayashi Kozo	4. 巻 54
2. 論文標題 Periodontitis, periodontal inflammation, and mild cognitive impairment: A 5 year cohort study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 233 ~ 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12623	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 Senoo Soichiro, Iwasaki Masanori, Kimura Yumi, Kakuta Satoko, Masaki Chihiro, Wada Taizo, Sakamoto Ryota, Ishimoto Yasuko, Fujisawa Michiko, Okumiya Kiyohito, Ansai Toshihiro, Matsubayashi Kozo, Hosokawa Ryuji	4. 巻 47
2. 論文標題 Combined effect of poor appetite and low masticatory function on sarcopenia in community dwelling Japanese adults aged=> years: A 3 year cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 643 ~ 650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joor.12949	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 Iwasaki Masanori, Borgnakke Wenche S., Yoshihara Akihiro, Ito Kayoko, Ogawa Hiroshi, Nohno Kaname, Sato Misuzu, Minagawa Kumiko, Ansai Toshihiro, Miyazaki Hideo	4. 巻 35
2. 論文標題 Hyposalivation and 10-year all-cause mortality in an elderly Japanese population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gerodontology	6. 最初と最後の頁 87 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ger.12319	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 該当する

1. 著者名 Iwasaki Masanori, Borgnakke Wenche S., Ogawa Hiroshi, Yamaga Takayuki, Sato Misuzu, Minagawa Kumiko, Ansai Toshihiro, Yoshihara Akihiro, Miyazaki Hideo	4. 巻 45
2. 論文標題 Effect of lifestyle on 6 year periodontitis incidence or progression and tooth loss in older adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Periodontology	6. 最初と最後の頁 896 ~ 908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpe.12920	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 該当する

1. 著者名 Iwasaki Masanori, Taylor George W., Sato Misuzu, Minagawa Kumiko, Ansai Toshihiro, Yoshihara Akihiro	4. 巻 90
2. 論文標題 Effect of chronic kidney disease on progression of clinical attachment loss in older adults: A 4 year cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 826 ~ 833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JPER.18-0464	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 該当する

1. 著者名 Iwasaki Masanori, Usui Michihiko, Ariyoshi Wataru, Nakashima Keisuke, Nagai-Yoshioka Yoshie, Inoue Maki, Kobayashi Kaoru, Borgnakke Wenche S., Taylor George W., Nishihara Tatsuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Validation of a self-report questionnaire for periodontitis in a Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93965-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwasaki Masanori, Usui Michihiko, Ariyoshi Wataru, Nakashima Keisuke, Nagai Yoshioka Yoshie, Inoue Maki, Kobayashi Kaoru, Nishihara Tatsuji	4. 巻 56
2. 論文標題 Interruption of regular dental visits during the COVID 19 pandemic due to concerns regarding dental visits was associated with periodontitis in Japanese office workers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 1091 ~ 1098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12923	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 Iwasaki Masanori, Sato Misuzu, Yoshihara Akihiro, Saito Toshiko, Kitamura Kaori, Ansai Toshihiro, Nakamura Kazutoshi	4. 巻 38
2. 論文標題 A 5 year longitudinal association between dietary fermented soya bean (<i>natto</i>) intake and tooth loss through bone mineral density in postmenopausal women: The Yokogoshi cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gerodontology	6. 最初と最後の頁 267 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ger.12523	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 Iwasaki Masanori, Usui Michihiko, Ariyoshi Wataru, Nakashima Keisuke, Nagai Yoshioka Yoshie, Inoue Maki, Kobayashi Kaoru, Nishihara Tatsuji	4. 巻 49
2. 論文標題 Sleep duration and severe periodontitis in middle aged Japanese workers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Periodontology	6. 最初と最後の頁 59 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpe.13561	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6件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 岩崎正則, 佐藤美寿々, 葭原明弘
2. 発表標題 地域在住高齢者における高次生活機能の加齢変化パターンと歯の本数の関連：10年間の前向きコホート研究
3. 学会等名 第30回日本老年歯科医学会学術大会, 仙台市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎正則
2. 発表標題 口腔保健と栄養 -これまでのエビデンスと今後の展望
3. 学会等名 第28回日本健康教育学会学術大会, 東京都
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwasaki M, Borgnakke WS, Ogawa H, Sato M, Minagawa K, Ansai T, Yoshihara A, Miyazaki H.
2. 発表標題 Simultaneous Adherence to Multiple Healthy Lifestyle Components Can Prevent Periodontitis
3. 学会等名 2018 IADR/PER General Session & Exhibition, London, England (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iwasaki M, Usui M, Ariyoshi W, Nakashima K, Nagai-Yoshioka Y, Inoue M, Kobayashi K, Borgnakke WS, Taylor GW, Nishihara T.
2. 発表標題 Validation of Self-reported Measures of Periodontitis in a Japanese Population
3. 学会等名 2021 IADR/PER General Session & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩崎正則
2. 発表標題 シンポジウム8「口腔機能と血管病」
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩崎正則
2. 発表標題 シンポジウム1「人生100年時代の骨折・骨粗鬆症予防」歯科口腔保健と骨の健康
3. 学会等名 第22回日本骨粗鬆症学会(招待講演)
4. 発表年 2020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	安細 敏弘 (Ansay Toshiihiro) (80244789)	九州歯科大学・歯学部・教授 (27102)	
研究 分担者	福原 正代 (Fukuhara Masayo) (90360057)	九州歯科大学・歯学部・教授 (27102)	

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
---------	---------