

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H03861

研究課題名（和文）プレジジョンメディシンに向けた口腔と循環器疾患についての遺伝と社会要因の解明

研究課題名（英文）Study on Genetic and Social Factors in Oral and Cardiovascular Diseases Towards Precision Medicine

研究代表者

小坂 健（OSAKA, KEN）

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号：60300935

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：国内の様々なコホートを使って、口腔の状況と全身疾患との関係について総合的な解析を実施した。使用したデータは東北メディカル・メガバンク、日本老年学的調査研究（JAGES）及びLongevity Improvement and Fair Evidence Study (Life)のデータである。これらを使った解析により、口腔の状態が悪いと認知症のリスクが10～20%高くなること、体重減少・増加に影響すること、歯の喪失が体重減少により死亡リスク上昇につながることを示した。死亡のリスク要因として歯の本数が死亡に与えるリスクは男性で最も高いことなどを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで口腔の状況と全身疾患の関係が指摘されてきた。特に口腔と糖尿病の相互関係や認知機能障害との関係が疫学調査で明らかになってきたが、この研究でより大規模で様々なコホート研究を実施することで、より口腔と全身疾患との関係が明らかになった。特に男性では口腔の状況が修正可能な因子のなかで死亡に影響する可能性が非常に高いことや認知機能低下や死亡のリスクを起すメカニズムについてより迫ることが出来た。一部のデータの入手時期の問題から遺伝情報についての解析はまだ途中であるが、メタボローム解析などを実施した結果も出てきており、今後更により詳細なメカニズムに迫ることが可能となろう。

研究成果の概要（英文）：Comprehensive analyses using various cohorts in Japan, including the Tohoku Medical Megabank, the Japanese Gerontological Evaluation Study (JAGES), and the Longevity Improvement and Fair Evidence Study (LIFE), have elucidated the relationship between oral conditions and systemic diseases. The findings revealed that poor oral health increases the risk of dementia by 10-20%, influences weight loss or gain, and that tooth loss due to weight reduction elevates the risk of mortality. Furthermore, the number of teeth was found to be the highest risk factor for mortality, particularly among men.

研究分野：社会疫学

キーワード：口腔と全身疾患 口腔と認知機能低下

1. 研究開始当初の背景

循環器疾患をはじめとする全身疾患に対して口腔が与える影響が注目されてきている。口腔や全身の健康を規定するおもな要因として、遺伝的要因および社会的決定要因（社会経済状態や保健医療制度など、健康を規定する社会環境要因）が相互に関連しあって健康に影響を与えることが、近年の研究で明らかになりつつある。遺伝子と社会環境の相互作用の解明は重要な科学的課題である。しかし、先行研究では、これらの要因を同時に考慮した研究は少ない。

2. 研究の目的

本研究は、これまでに蓄積された知見や疫学的研究手法に、新たに遺伝学の視点を加えた研究を行い、遺伝子と社会的決定要因の両方向からのアプローチにより、口腔と全身の健康の関連を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

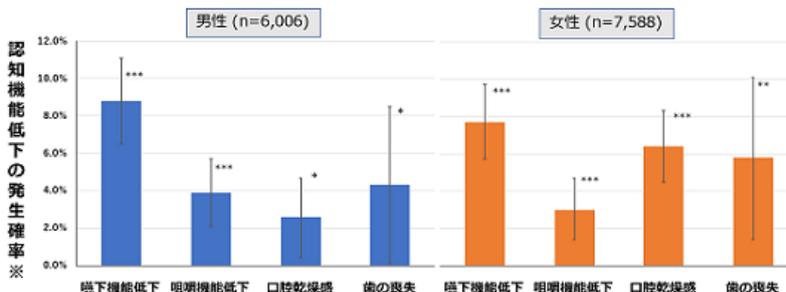
国内の様々なコホートを使って、口腔の状況と全身疾患との関係について総合的な解析を実施した。使用したデータは東北メディカル・メガバンク、日本老年学的調査研究（JAGES）及びLongevity Improvement and Fair Evidence Study（Life）のデータである。これらを使った解析を実施した。

4. 研究成果

（1）口腔機能低下、歯の喪失がみられた高齢者で主観的認知機能低下のリスクが約3%～9%高い（6年間の縦断調査より）。本研究では日本の65歳以上の高齢者13,594名を対象に、口腔状態の悪化が認知機能低下のリスクを増加させるのかについて検討した。6年間の追跡調査の結果、主観的な認知機能低下のリスクが嚥下機能が低下した人は、そうでない人より、男性では8.8%ポイント、女性では7.7%ポイント高い。咀嚼機能が低下した人は、そうでない人より、男性では3.9%ポイント、女性では3.0%ポイント高い。口腔乾燥感が現れた人は、そうでない人より、男性では2.6%ポイント、女性では6.4%ポイント高い。歯を喪失した人は、そうでない人より、男性では4.3%ポイント、女性では5.8%ポイント高いことがわかった。本研究から、口腔の健康状態を維持することで主観的な認知機能低下が防げる可能性が示唆された。

口腔状態の悪化の有無と主観的認知機能低下の発生確率

～口腔状態が悪化した人の方がしなかった人より主観的な認知機能低下の発生確率が高かった～



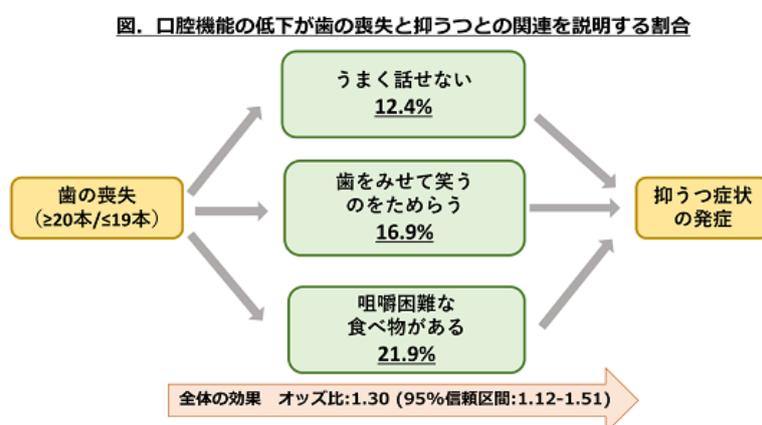
年齢・婚姻歴・等価所得・教育歴・高血圧・糖尿病の有無・飲酒歴・喫煙歴・日々の歩行時間の影響を調整

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

※認知機能低下の発生確率を口腔状態が悪化した群としなかった群それぞれで算出し、差を求めた。

(2) なぜ歯を失うと抑うつになりやすいのか？メカニズムを説明 ▶うまく話せない・笑えない・咀嚼できないから抑うつになりやすい

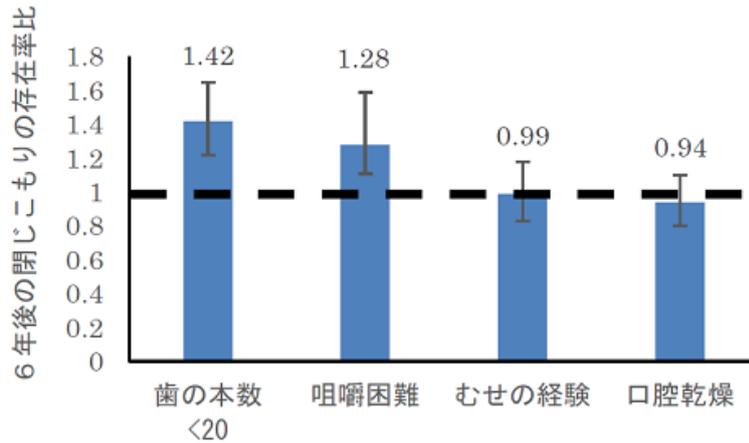
65歳以上の抑うつ状態にない地域在住高齢者約9千人を対象に、歯の本数と3年後の抑うつ発症との関連のうち、3つの口腔機能（発音・表情・食事）の問題がそれぞれどの程度、その関連を説明するのかを明らかにした。その結果、歯が20本以上の人に比べて、19本以下の人では抑うつ発症のリスクが1.30倍高いことが明らかになった。また、その関連を『うまく話せないこと』が12.4%、『歯をみせて笑うのをためらう』ことが16.9%、『咀嚼困難な食べ物があること』が21.9%それぞれ説明した。本研究結果から、歯が少なくなると、会話や表情、食事といったコミュニケーションに関連するような社会的な口腔機能に影響することによって、抑うつの発症といった全身の健康状態の悪化につながる可能性が示唆された。



(3) 高齢者 歯20本未満だと6年後の閉じこもりが1.4倍多い ~年齢が70歳から75歳になるのと同程度の関連~

本研究では、26,579名の高齢者の6年間の追跡調査により、口腔状態の4つの指標（歯の本数、口腔機能（咀嚼困難、むせの経験、口腔乾燥症））と閉じこもりについて双方向的に検討を行った。その結果、歯の本数が20本未満だと、20本以上と比べて、6年後の閉じこもりが1.42倍多く、また、咀嚼困難だと、咀嚼困難がない場合と比べて、6年後の閉じこもりが1.28倍多いことが示された。一方で、「むせの経験」と「口腔乾燥症」は閉じこもりを予測しなかった。咀嚼困難や歯の本数が20本未満であることの閉じこもりとの関連の効果は、年齢が70歳から75歳になるのと同程度であった。反対に、ベースライン時点で閉じこもりであることは6年後の咀嚼困難を予測したが、他の3つの口腔状態は予測しなかった。

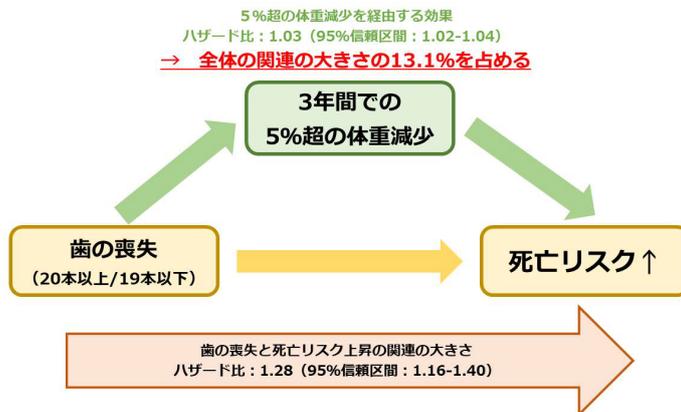
口腔状態が悪い場合の、閉じこもり発生のリスク



(4) 歯の喪失が死亡リスク上昇につながるメカニズムが明らかに～大幅な体重減少が関連の約 13%を説明～

本研究では、65 歳以上の要介護状態にない高齢者約 3 万 5 千人を対象にした 10 年間の追跡調査により、歯が少ないこととその後の死亡リスク上昇との関連のうち、大幅な体重減少によって説明されるのはどの程度かを、因果媒介分析という統計学的分析手法を用いて明らかにした。その結果、調査開始時に歯が 19 本以下であった人では、20 本以上有していた人と比べて、その後の死亡リスクが 1.28 倍高いという関連が示された。さらに、調査開始時から 3 年間における 5%超の体重減少の発生がこの関連の 13.1%を説明していることが明らかになった。

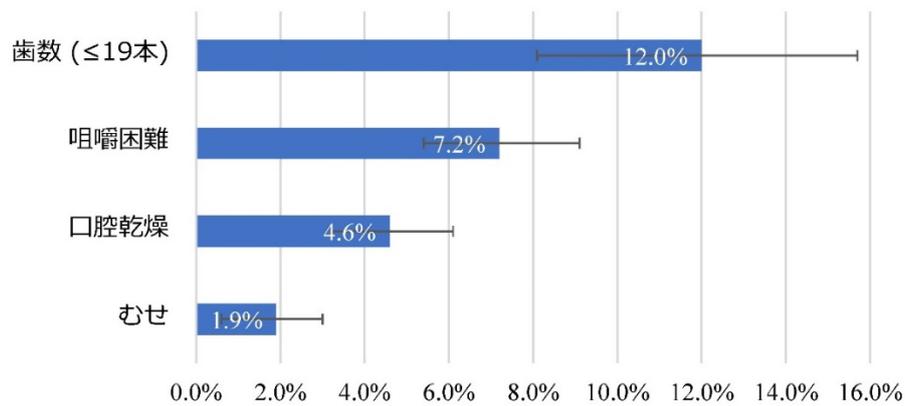
本研究結果から、高齢者における歯の喪失と死亡リスクの上昇という関連において、体重の減少という栄養状態の悪化が重要なメカニズムの一つである可能性が示唆された。



(5) 歯数・口腔機能の維持は将来の要介護認定リスクを下げる～歯の本数が要介護発生に与えるリスクは 12.0%～

本研究は、約 4 万 4 千人の高齢者を対象に、4 項目の口腔状態（現在歯数≤19 本、咀嚼困難、むせ、口腔乾燥）と 9 年間の追跡期間における要介護発生との関連を調べた。調査の結果、4 項目の口腔状態の悪化がそれぞれ要介護発生リスクの上昇と関連することを明らかにした。4 項目の PAF は、歯の本数による PAF が最も大きく (12.0%)、次いで咀嚼困難 (7.2%)、口腔乾燥 (4.6%)、むせ (1.9%) であった。口腔の健康の維持・向上を図ることで、将来の新規要介護認定リスクが低減される可能性が示唆された。

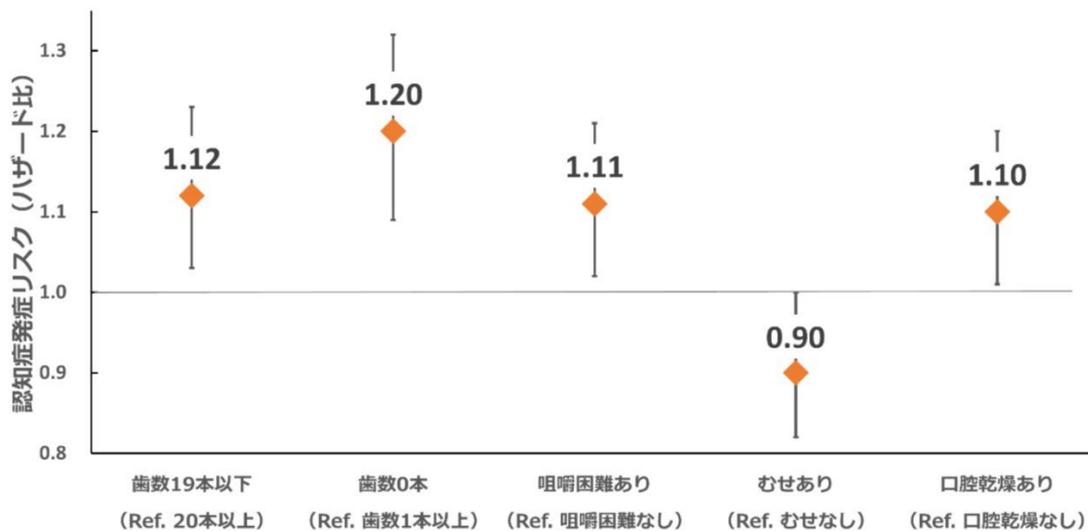
口腔の状態が要介護発生にもたらす人口寄与割合 (PAF) †



(6) 歯の喪失・咀嚼困難・口腔乾燥があると 認知症のリスクが 10~20%高くなる

本研究は、65歳以上の高齢者約3万8千人を対象とした9年間の追跡調査である。統計解析により口腔状態と認知機能の相互作用の影響を除外した結果、認知症発症のリスクが歯数19本以下の人では1.12倍、歯がない人では1.20倍高くなることが示された。また、咀嚼困難のある人で1.11倍、口腔乾燥のある人で1.12倍、認知症のリスクが高いことも明らかになった。

本研究結果から、より適切な分析手法を用いても①歯の喪失が認知症のリスクを上昇させること、②咀嚼困難や口腔乾燥といった口腔機能低下も認知症のリスクを上昇させることが明らかになった。認知症の予防のためにも、歯を失うことを予防するだけでなく、口腔機能の維持にも気を付けることが重要だと言える。



口腔状態と認知症リスクとの関連 (n = 37,556)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kiuchi S., Cooray U., Kusama T., Yamamoto T., Abbas H., Nakazawa N., Kondo K., Osaka K., Aida J.	4. 巻 101
2. 論文標題 Oral Status and Dementia Onset: Mediation of Nutritional and Social Factors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Dental Research	6. 最初と最後の頁 420 ~ 427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00220345211049399	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 Kusama Taro, Kiuchi Sakura, Tani Yukako, Aida Jun, Kondo Katsunori, Osaka Ken	4. 巻 51
2. 論文標題 The lack of opportunity to eat together is associated with an increased risk of weight loss among independent older adults: a prospective cohort study based on the JAGES	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Age and Ageing	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ageing/afac022	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 Kusama Taro, Nakazawa Noriko, Kiuchi Sakura, Kondo Katsunori, Osaka Ken, Aida Jun	4. 巻 69
2. 論文標題 Dental prosthetic treatment reduced the risk of weight loss among older adults with tooth loss	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Geriatrics Society	6. 最初と最後の頁 2498 ~ 2506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgs.17279	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 Kusama Taro, Kiuchi Sakura, Umehara Noriko, Kondo Katsunori, Osaka Ken, Aida Jun	4. 巻 286
2. 論文標題 The deterioration of oral function and orofacial appearance mediated the relationship between tooth loss and depression among community-dwelling older adults: A JAGES cohort study using causal mediation analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 174 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2021.02.071	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 Kiuchi Sakura, Kusama Taro, Sugiyama Kemmyo, Yamamoto Takafumi, Cooray Upul, Yamamoto Tatsuo, Kondo Katsunori, Osaka Ken, Aida Jun	4. 巻 1
2. 論文標題 Longitudinal Association Between Oral Status and Cognitive Decline Using Fixed-effects Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20200476	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 -

1. 著者名 Igarashi Ayaka, Aida Jun, Kusama Taro, Tabuchi Takahiro, Tsuboya Toru, Sugiyama Kemmyo, Yamamoto Takafumi, Osaka Ken	4. 巻 31
2. 論文標題 Heated Tobacco Products Have Reached Younger or More Affluent People in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 187 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190260	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 Saito Masashige, Aida Jun, Cable Noriko, Zaninotto Paola, Ikeda Takaaki, Tsuji Taishi, Koyama Shihoko, Noguchi Taiji, Osaka Ken, Kondo Katsunori	4. 巻 21
2. 論文標題 Cross national comparison of social isolation and mortality among older adults: A 10 year follow up study in Japan and England	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 209 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14118	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 Ito Kanade, Cable Noriko, Yamamoto Tatsuo, Suzuki Kayo, Kondo Katsunori, Osaka Ken, Tsakos Georgios, Watt Richard G., Aida Jun	4. 巻 17
2. 論文標題 Wider Dental Care Coverage Associated with Lower Oral Health Inequalities: A Comparison Study between Japan and England	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 5539 ~ 5539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph17155539	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 Yamamoto Takafumi, Aida Jun, Shinozaki Tomohiro, Tsuboya Toru, Sugiyama Kemmyo, Yamamoto Tatsuo, Kondo Katsunori, Sasaki Keiichi, Osaka Ken	4. 巻 20
2. 論文標題 Cohort Study on Laryngeal Cough Reflex, Respiratory Disease, and Death: A Mediation Analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Medical Directors Association	6. 最初と最後の頁 971 ~ 976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jamda.2019.01.155	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 Abbas Hazem, Aida Jun, Saito Masashige, Tsakos Georgios, Watt Richard G., Koyama Shigeto, Kondo Katsunori, Osaka Ken	4. 巻 69
2. 論文標題 Income or education, which has a stronger association with dental implant use in elderly people in Japan?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Dental Journal	6. 最初と最後の頁 454 ~ 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/idj.12491	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 SATO Yukihiko, TSUBOYA Toru, AIDA Jun, SAIJO Yasuaki, YOSHIOKA Eiji, OSAKA Ken	4. 巻 58
2. 論文標題 Effort- reward imbalance at work and tooth loss: a cross-sectional study from the J-SHINE project	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Industrial Health	6. 最初と最後の頁 26 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2486/indhealth.2018-0226	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

誰かと食事をする頻度が年に何度かしかない高齢者の体重減少リスクは1.07倍高い
<https://www.dent.tohoku.ac.jp/news/view.html#!815>
 歯を失うと認知症になるメカニズムを明らかに 男性では人との交流、女性では果物・野菜の摂取が大きく影響
<https://www.dent.tohoku.ac.jp/news/view.html#!796>
 歯の数が10本未満で入れ歯を使っていない高齢者では孤食に1.81倍なりやすい
<https://www.dent.tohoku.ac.jp/news/view.html#!794>

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)	東北大学・歯学研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	小山 史穂子 (Koyama Shihoko) (40779542)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター (研究所)・その他部局等・疫学統計部主査 (84409)	
研究分担者	相田 潤 (Aida Jun) (80463777)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	

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