

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：32404

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2022

課題番号：19K24267

研究課題名（和文）オーラルフレイル・口腔機能低下への新戦略-予知性の高い早期リスク判別法の確立-

研究課題名（英文）A New Strategy for Oral Frailty and Oral Hypofunction - Establishment of a Predictive Early Risk Identification Method

研究代表者

町谷 亜位子 (Machiya, Aiko)

明海大学・歯学部・助教

研究者番号：30848916

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：従来の口腔疾患や口腔衛生状態の評価法は煩雑で多項目に渡り、歯科専門職による評価が必須でスクリーニングとしての臨床応用のハードルは高い。口腔疾患の兆候を迅速に探知可能なスクリーニング法を模索するため、非侵襲的に採取できる唾液やプラークを試料とし解析を行った。解析の結果、口腔内状態を反映する簡便なスクリーニング法の探索において一定の進捗を得た。また、う蝕について、電子顕微鏡技術を用い、歯を構成するアパタイト結晶の微細構造解析を行い、結晶構造の生成機序の一部を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔衛生状態評価の有効性を比較するため、スクリーニング法の評価を行った。解析の結果、唾液検査と比較し、ATP測定法で示されるう蝕リスクは、より特異的なリスク因子であることが明らかになり、口腔内状態を反映する簡便なスクリーニング法となる可能性が示唆された。また、歯を構成するアパタイト結晶の微細構造解析を行った結果、従来では常識とされていたアパタイト結晶の生成経路以外に新たな経路の存在とそのメカニズムの一部が明らかになった。この結果は、う蝕をはじめとし、酸蝕症やエナメル質形成不全、斑状歯などアパタイト結晶の構造破壊が起こる口腔疾患に関して予防的・治療的アプローチの一助となる可能性がある。

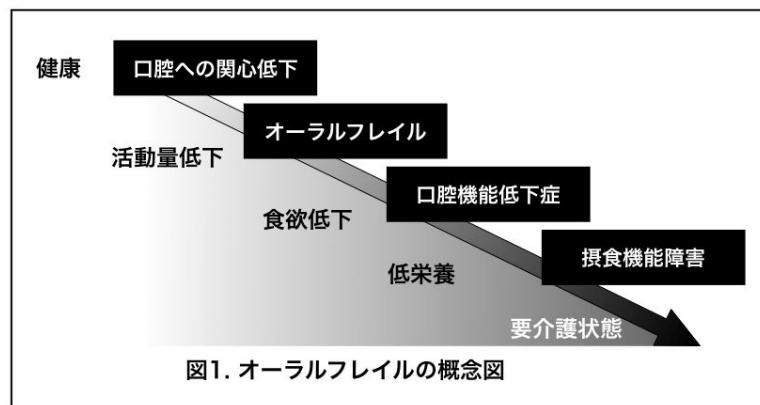
研究成果の概要（英文）：Conventional evaluation methods for oral diseases and oral hygiene conditions are complicated and multi-parameter. In addition, they require evaluation by a dental professional, which makes their clinical application as a screening method difficult. In order to find a screening method that can rapidly detect signs of oral diseases, we analyzed saliva and plaque samples that can be collected noninvasively. As a result of the analysis, some progress was made in the search for a simple screening method that reflects the oral condition. In addition, we analyzed the fine structure of apatite crystals that compose teeth using electron microscopy technology for dental caries. As a result, part of the mechanism of formation of the crystal structure was clarified. The results may help in prophylactic and therapeutic approaches to oral diseases such as dental caries, in which structural breakdown of apatite crystals occurs.

研究分野：歯学

キーワード：唾液 歯周疾患 口腔内細菌 摂食・嚥下 口腔機能

## 1. 研究開始当初の背景

わが国は全世界的な高齢化において「人生 100 歳時代」を迎えつつある。この高齢化に伴い、一生の中で健康で自立した生活を送る「健康寿命」を延ばすことが重要な課題となっている。急激な超高齢化により生活習慣病や認知症などによる要介護者の増加が問題となり、医療費の増加や介護者・介護施設の不足が深刻な社会問題となっている。また、近年提唱されている「フレイル」という概念では、加齢に伴い心身の活力が低下し、生活機能が障害された状態であるが、一方で適切な介入・支援により生活機能の維持向上が可能な状態像と定義され、フレイルを経て要介護状態に進むと考えられている。さらに、介護要因の主な原因となる脳血管障害、認知症、高齢による衰弱の 3 つの病態には、口腔機能低下や口腔内の慢性炎症の関与が強く示唆されている。健康寿命を妨げる要因には、認知症、脳血管障害、高齢による衰弱、関節疾患、転倒・骨折等が挙げられる。これらはいずれも口腔や運動器の機能に強く関与しており、歯や骨などの硬組織の健康が健康寿命の延長に重要な役割を果たすことが分かる。近年、日本の大規模コホート研究を基に、口腔機能の低下を示すオーラルフレイルという新しい概念が世界に先駆けて発表された (Tanaka *et al.*, *J Gerontol A Bio Sci Med Sci*, 2018)。オーラルフレイルへの早期介入は、口腔機能に留まらず全身の機能低下の負の連鎖を断ち切り、健康寿命延伸に大きく寄与すると考えられている (平野 *et al.*, *日老医誌*, 2016) (図 1)。しかし、提唱されたオーラルフレイルの評価基準は煩雑で多項目に渡り、臨床への応用には問題が多く、より簡便に口腔機能低下の兆候を感知することのできる検査システムの開発が急務であると考えられる。本研究では、硬組織の形成メカニズムを解明するとともに、オーラルフレイルや要介護要因になる病態を反映する簡便な評価方法の構築について述べる。



## 2. 研究の目的

- 1) 本研究では、オーラルフレイルや要介護要因になる病態を反映する口腔内の簡便な迅速検査法を確立することで、口腔機能不全の予知及び予防に向けての戦略を構築することを目的とした。
- 2) 骨や歯のエナメル質、象牙質にはリン酸カルシウムからなるアパタイト結晶が形成されることは広く知られているが、その結晶構造の形成過程はまだ十分に解明されていない。生体アパタイト結晶で観察される中心線 (CDL) は、結晶格子欠陥で、リン酸八カルシウム (OCP) の残骸であると考えられている。OCP は 150 °C 以上で完全に分解するが、約 600 °C で CDL が保存された例も報告されている。また、生体アパタイト結晶の核形成前にハнтаイト鉱物が形成されることが報告されている。本研究では、熱分解特性に着目し、CDL 形成へのハнтаイト鉱物の関与を明

らかにし、OCPと比較することで、生体アパタイト結晶の形成機構を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

1) 簡便かつ無痛的に採取可能な方法として、2種類のスクリーニング法を比較した。下顎前歯歯冠舌側部プラークを試料とし、ホタルの発光酵素 Luciferase を応用した ATP 測定法(A3法)(Cariscreen; Yoshida)を用い、細菌や有機物由来 ATP+ADP+AMP 量を測定した。唾液を試料とし、多項目・短時間唾液検査システム(Salivary Multi Test; LION)を用い、う蝕関連項目(う蝕病原菌、pH、酸緩衝能)、歯周病関連項目(白血球、タンパク質、潜血)、口腔清潔度関連項目(アンモニア)の唾液因子について、試験紙の色調変化を反射率として定量化した。

対象者は、本学学生及び本学 PDI 浦安歯科診療所所属の同意を得た非喫煙者の健常成人及び本学 PDI 浦安歯科診療所を受診し、同意を得た非喫煙者の健常成人のサンプルを採取する。口腔衛生状態評価の有効性を比較するため、健常成人の矯正治療患者を対照者とし、研究を行った。矯正治療患者は、口腔内装置の複雑さから口腔清掃状態が悪化しやすいことに着目し、矯正治療患者を「口腔内疾患ハイリスク群」とし、スクリーニング法の評価を行った。個人の持つ唾液の性質の欠損歯数への影響を明らかにするため、高齢者(65歳以上)を対象として、Salivary Multi Test を用いて評価を行った。

2) 代表的な歯科疾患であるう蝕に対する新しいスクリーニング法を見出すことを目的とし、電子顕微鏡技術を用い、歯や骨などの硬組織を構成するアパタイト結晶の微細構造解析を行った。ラット頭蓋骨試料を脱水し、異なる温度で加熱した後、エポキシ樹脂に包埋した。薄切片を透過型電子顕微鏡(TEM)で観察した。骨結晶中のCDLのTEM観察と購入したハнтаイト鈹物の熱重量/示差熱分析(TG/DTA)を比較した。動物実験は、本学動物実験倫理委員会で承認を受けた。

### 4. 研究成果

#### 1) 口腔衛生のスクリーニング

Cariscreenによりプラークを試料としたATP測定法の結果では、口腔清掃状態良好なコントロール群よりも口腔内疾患ハイリスク群でATP測定値が有意に高かった。口腔内疾患ハイリスク群の80%は、カリエスハイリスク(ATP測定値1501以上)であった。Salivary Multi Testを用いた唾液検査の結果では、う蝕病原菌、白血球数、タンパク質の3項目の唾液因子で、口腔内疾患ハイリスク群の測定値がやや高い傾向が認められたが有意差はなかった。本研究で設定した口腔内疾患ハイリスク群において、多項目・短時間唾液検査システムを用い取得した唾液因子と比較し、Cariscreenによりプラークを試料としたATP測定法で示されるう蝕リスクは、より特異的なリスク因子であることがわかった。65歳以上の高齢者を対象とし、Salivary Multi Testを用いた唾液検査の結果と欠損歯数を調べたところ、明らかな相関関係は認められなかった。ATP測定法を用いた迅速検査は、チェアサイドで臨床応用可能な口腔清掃評価に有用であり、迅速なモニタリングによる口腔内疾患のリスクマネジメントが可能となることが示唆された。

急激な超高齢化を迎えているわが国では、いかに健康寿命を伸ばすかに関心が高まっている中で、歯と口腔の健康および歯の本数が、直接的に身体運動機能の低下(フレイル、ロコモ、サルコペニア)に関連することが明らかになっている。興味深いことに、80歳以上で歯を20本以上保有するいわゆる8020達成者のほとんどが正被蓋で咬み合わせが良好であり、咬合力も20歳代の正常咬合者と比較して有意差がないことが示されていることが報告されている(茂木ら、日本歯科医師会雑誌, 1999, 竹内ら, 歯科学報, 2005)一方、10~20歳代の不正咬合者の咬合力調査

では、噛みにくいものはないという者であっても8020達成者より咬合力が劣っており、健常者の中にも相当数の口腔機能低下者が含まれていることが報告されている(金子ら, 歯科学報, 2007, Utanohara et al., Dysphagia, 2008)。この事実は、正常咬合が8020達成に寄与し、健康寿命の延伸に重要な鍵となる一方、若年者の不正咬合者は無自覚にプレフレイル状態を呈していることを示している。このことから、本研究では早期における介入手法として、口腔機能に着目した全世代型介護予防戦略を提唱し報告した。

## 2) アパタイト形成のメカニズム

(1) ハンタイト鉱物のTG/DTA分析では、第1分解は、550～650 °C、第2分解は、750～850 °Cであることがわかった。(2) 骨試料のTEM観察では、～600 °Cの加熱で様々なサイズの結晶が生成し、CDLの存在を保持していた。(3) 700 °C以上の高温で加熱すると、CDLは完全に消失した。さらに、高温での加熱による大きな結晶の形成は、試料の結晶性の向上に寄与した。解析の結果から、今まで同一であると考えられていたOCPとCDLの熱分解特性が全く異なることが明らかになった。生体アパタイト結晶の形成過程において、今まで知られていたOCP経路の他に、異なる形成機序が存在することが示唆された。さらに、ハンタイト鉱物は、OCP経路以外のメカニズムでアパタイト形成に影響を与える可能性があることがわかった。この研究成果は、う蝕の早期発見だけでなく、酸蝕症やエナメル質形成不全、斑状歯などアパタイト結晶の構造破壊が起こる口腔疾患に関して予防的・治療的な治療法の開発の一助となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 町谷 亜位子, 小口 寛子, 元村 洋一, 吉川 正芳, 松田 哲	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 フレイル予防に向けた口腔からの早期介入新戦略 非侵襲的リスク判定法の検討	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 118-121
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 無
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 町谷 亜位子, 片桐 岳信	4. 巻 64
2. 論文標題 人生100歳時代における硬組織研究の挑戦	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本歯科保存学雑誌	6. 最初と最後の頁 201 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11471/shikahozon.64.201	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 Machiya Aiko, Tsukamoto Sho, Ohte Satoshi, Kuratani Mai, Suda Naoto, Katagiri Takenobu	4. 巻 137
2. 論文標題 Smad4-dependent transforming growth factor- family signaling regulates the differentiation of dental epithelial cells in adult mouse incisors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115456	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 町谷 亜位子, 小口 寛子, 石田 結, 元村 洋一, 吉川 正芳, 下島 孝裕	4. 巻 14
2. 論文標題 "食と健康を守る"オーラルフレイル予防への早期介入新戦略	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アグリバイオ(Agricultural Biotechnology)	6. 最初と最後の頁 1329-1332
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 無
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 町谷 亜位子,小口 寛子,石田 結,元村 洋一,中村 裕子,吉川 正芳,下島 孝裕	4. 巻 22(2)
2. 論文標題 福祉の現場から 多職種協働によるフレイル予防への新戦略 : 口腔における予知性の高いリスク判定法の確立に向けて	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 地域ケアリング	6. 最初と最後の頁 72-74
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 無
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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 町谷亜位子、柏 英希、竹谷 安紀子、吉川 正芳、松田 哲
2. 発表標題 中等度以上の不正咬合を有する患者におけるマウスピース型矯正装置の治療成績評価
3. 学会等名 日本成人矯正歯科学会第30回記念大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 筆野 元、町谷 亜位子、渡部 茂、松田 哲
2. 発表標題 "フォローアップ学習を活用した 目標設定スキル育成プログラムの短期的・中期的評価"
3. 学会等名 第25回千葉県学校保健学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 町谷 亜位子、柏 英希、小口 寛子、石田 結、元村 洋一、渡部 茂、吉川 正芳、松田 哲
2. 発表標題 矯正歯科治療特有の口腔内疾患リスクとマネジメント戦略の探索
3. 学会等名 第25回千葉県学校保健学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 町谷 亜位子、柏 英希、高野 安紀子、吉川 正芳、松田 哲
2. 発表標題 ABO-DI中等度/重度不正咬合患者におけるマウスピース型矯正装置の治療成績評価と症例特性の探索
3. 学会等名 第81回日本矯正歯科学会学術大会 & 第9回日韓ジョイントシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 町谷 亜位子、高野 安紀子、吉川 正芳、下島 孝裕
2. 発表標題 矯正歯科治療における口腔疾患リスクの迅速な評価法の探索
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 町谷 亜位子、小口 寛子、龍田 恒康、渡部 茂
2. 発表標題 深部埋伏歯牽引を目的とした新規アタッチメント装着システムの開発と評価
3. 学会等名 第58回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 町谷 亜位子、須田 直人、片桐 岳信
2. 発表標題 転写共役因子Smad4はマウス切歯において上皮細胞の運命を制御する
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aiko Machiya, Sho Tsukamoto, Satoshi Ohte, Mai Kuratani, Naoto Suda and Takenobu Katagiri
2. 発表標題 Smad4-dependent transforming growth factor- family signaling regulates the differentiation of dental epithelial cells in adult mouse incisors
3. 学会等名 ASBMR 2020 Annual Meeting (Seattle, WA, USA) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aiko Machiya, Akiko Takano, Masayoshi Yoshikawa and Takahiro Shimojima
2. 発表標題 INVESTIGATION OF A NOVEL MECHANISM FOR BIOLOGICAL APATITE CRYSTAL FORMATION
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress(Yokohama, Kanagawa, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 町谷亜位子, 大塚彩加, 田邊千佳子, 石田結, 中村裕子, 吉川正芳, 下島孝裕
2. 発表標題 充分な光照射野の得られない特殊環境下における新しい光強度増幅法の開発
3. 学会等名 特定非営利活動法人 日本歯科保存学会 2019年度秋季学術大会(第151回)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 町谷亜位子, 高野安紀子, 吉川正芳, 下島孝裕
2. 発表標題 深部埋伏歯への牽引用アタッチメント装着を目的とした新規インスツルメントの開発
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----

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