

機関番号：34408

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592295

研究課題名 (和文) 有床義歯による咬合支持の回復が唾液中の免疫グロブリンと神経成長因子に及ぼす影響

研究課題名 (英文) Influence of Restoring Occlusal Support with Removable Denture on secretory Immunoglobulin A and nerve growth factor in saliva

研究代表者

前田 照太 (MAEDA TERUTA)

大阪歯科大学・歯学部附属病院・教授

研究者番号：10103110

研究成果の概要 (和文) : 臼歯の喪失により咬合支持域の消失した患者の義歯補綴前後の唾液中のストレスマーカー (コルチゾール、 $\alpha$ アミラーゼ、免疫グロブリンAおよび神経成長因子) を測定した。コルチゾール、 $\alpha$ アミラーゼのみが義歯装着直後に有意に上昇し、1か月以降有意に下降した。このことは義歯を装着することが患者にとってストレスとなっていると考えられた。しかし義歯の有無による違いには個人差があり、個人の背景に持つストレスの状況を把握する必要性が認められた。

研究成果の概要 (英文) : Salivary stress biomarkers (cortisol, alpha-amylase, secretory immunoglobulin and nerve growth factor) were analyzed in patients without occlusal support in the molar regions. The relationship between before and after restoration by removable partial denture(s) (RPD) was studied. The concentrations of only cortisol and alpha-amylase immediately after treatment for the RPD were significantly higher than those 1 month after treatment. The present data suggest that wearing RPD became a source of stress. However, there were personal variations in concentration of biomarkers with and without RPD. When measuring stress reaction in patients, it is necessary to make various assessments.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴系歯学

キーワード：有床義歯補綴学、ストレス、咬合支持、バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

咬合と全身の関係については、一部の研究者を中心として調査、研究がなされているが、経験的、伝承的なものが多く、科学的な視点で確認している研究はほとんどない。とくに、本研究の目的である、咬合支持の喪失が、生体へのストレスとなっているか、ヒトの免疫

機能にどのような影響を及ぼしているか、またそれを補綴治療によってどのように変化するのかを立証した研究はほとんど見あたらない。

本研究代表者は、唾液中のコルチゾールやクロモグラニンAの分析から不適合な義歯による不快症状が生体にとってストレス

(distress)となることを明らかにした(平成14, 15年度基盤研究(C))。また大白歯欠損(短縮歯列)そのものが生体にとってストレスになるのか検証するために大白歯欠損患者に遊離端義歯を装着することにより、義歯装着前に比較して装着後の義歯に問題がなくなった時点でストレスが緩和される傾向を認めた。しかしこれには個人差が極めて大きく他に多くの要因も関連していると考えられた(平成16, 17年度基盤研究(C))。そこでさらに大きな咬合崩壊すなわち上下顎臼歯部の咬合接触の失われた咬合支持崩壊に着目し、その患者群では唾液中免疫グロブリンAが低下していること(平成18, 19年基盤研究(C))を見出したが、歯の欠損以外の要因も関連していると考えられ、これらの研究をさらに進展させ、咬合支持を喪失した患者に対し有床義歯を装着することより免疫機能を改善できるのかに着目し、咬合崩壊に対する義歯の効果を科学的に立証しようとするのが本研究である。

身体的精神的ストレス負荷は免疫グロブリンAを低下させることが知られている。一方、「歯の喪失」がアルツハイマー型認知症の発病の危険因子の1つであることが知られており、同疾患は神経成長因子(NGF)の体内における合成の低下が発症の一要因であると考えられている。そこで歯の欠損と唾液由来NGFとの間に何らかの関係があるものととらえ、義歯による咬合支持の回復が唾液由来NGFに影響を及ぼすものと考えた。NGFからみた義歯による効果の一端をも明らかにできるものと期待している。従って本研究は、研究方法の項で述べる様々な条件を比較することにより、咬合崩壊の影響と義歯の効果を科学的に評価検証できる研究として位置づけている。

また従来、ヒトのストレスや免疫機能に関する研究で、血液(血漿)中のストレスホルモン(平成12, 13年度基盤研究(C)(2))や免疫グロブリンの測定等が用いられてきたが、測定自体が侵襲的で患者に不安を与えることが欠点としてあげられる。それに対して、唾液中のストレスホルモン(コルチゾール、クロモグラニンA)、免疫グロブリンA(sIgA)の分析を行う本研究では、唾液採取はコットンロールを用いることで簡便な上、患者に余分な不安を与えることがない。唾液採取に要する時間は1, 2分で、連続採取が可能であるために何らかの刺激に対する経時的なストレス反応や免疫機能の変化を分析することが可能である。従って臨床の場で多くの患者に対して分析を行う発展性も存在する。

## 2. 研究の目的

咬合支持域の消失した患者の局部床義歯

補綴前後の唾液中の $\alpha$ アミラーゼ(AAm)、コルチゾール(Cts)、免疫グロブリンA(sIgA)および神経成長因子(NGF)を測定し、咬合支持の喪失を補綴装置により回復した場合の身体に及ぼす影響をストレスと免疫機能の関係を明らかにすることにより、咬合崩壊に対する義歯の効果を科学的に立証しようとするのが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

本研究は、咬合支持を一部またはすべてを喪失した患者に、義歯を製作し、義歯による不快症状や、疼痛などが消失したその前後の唾液中のストレスバイオマーカーを測定し、咬合支持の喪失とストレスの関連を見出すことにある。またその義歯を製作する過程、義歯装着後のリコール時まで中長期にわたるストレス反応、免疫機能を計測することにより、義歯による慢性的なストレスをも把握することを目標にした。

(1) 咬合支持域が失われている患者の義歯に対する不快症状の改善による急性的なストレスバイオマーカーの変化

医員2名を選び、それぞれ義歯に対して何らかの不满を訴えて来院した患者8名ずつを割り当てた(計16名)。咬合支持域はEichnerの分類B2~B4とした。サーカディアンリズムを考慮して、アポイントは、ほぼ同じ時間に唾液の採取を行った。また治療直前および帰院直前に状態・特性不安検査(日本版STAI)を行った。

(2) 咬合支持域の一部が喪失した患者に対する局部床義歯装着による咬合支持回復の効果

義歯を装着していない患者9名を被験者とした。義歯製作過程で、アポイントごとに唾液の採取を行い中長期の観察を行った。但しサーカディアンリズムを考慮して、アポイントは、ほぼ同じ午後の時間に行った。上記の(1)、(2)ともに、 $\alpha$ アミラーゼ(AAm)、コルチゾール(Cts)、免疫グロブリンA(sIgA)、神経成長因子(NGF)を測定しそれぞれの症状の変化との関連を統計的(相関因子)に検討した。

## 4. 研究成果

(1) 咬合支持域が失われている患者の義歯に対する不快症状の改善による急性的なバイオマーカーの変化

義歯に対して疼痛を訴えて来院した患者の義歯を複数回(1~6回)調整し、来院ごとに痛みに対するVisual Analogue Scale(VAS)と分析した各バイオマーカーとの関連を調べた結果、Cts(図1)とAAmにのみ相関が認められた。

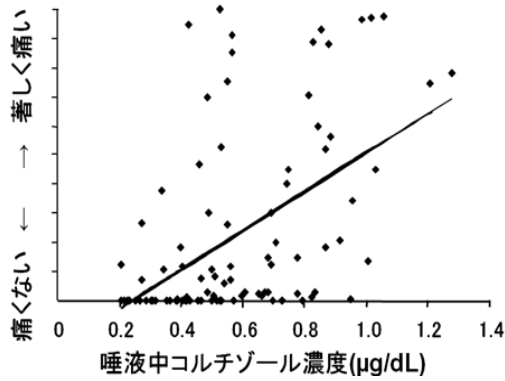


図1 義歯の痛みと唾液中コルチゾール濃度との関係

(2) 咬合支持域の一部が喪失した患者に対する局部床義歯装着による咬合支持回復の効果

新義歯装着直後に AAm, Cts とともに有意に上昇し、1 カ月以降有意に下降した。このことは初めての義歯を装着することが患者にとってかなりのストレスとなっていると考えられた。しかし sIgA と NGF は個人によって異なった傾向を示し、有意な変動を示さずこれらのマーカーはどのようなストレスと関連しているのかさらに検討する必要があると思われた。また義歯によって咬合支持域を回復した大きさが大きいほど Cts 濃度、NGF 濃度の変化が大きい傾向を示したが統計的に有意差を見いだせなかった。

(3) 唾液中の各バイオマーカーの反応の違いを調べるための基礎的実験

患者からのデータは個人差が多く、唾液中のバイオマーカーの種類によってその反応の違いを調べるため基礎的データとして正常有歯顎 12 名に対して次の実験をおこなった。

① 疼痛との関連について

実験的咬合床を用いて口蓋に直径 2.5 mm の円形の異物を付与し、一定の疼痛刺激を与え、AMY 活性、Cts 濃度、sIgA 濃度および NGF 濃度の反応の違いをみた。

AMY、Cts は痛みと関連が認められたが、sIgA 濃度、NGF 濃度とは一定の関係は認められなかった(図 2～4)。

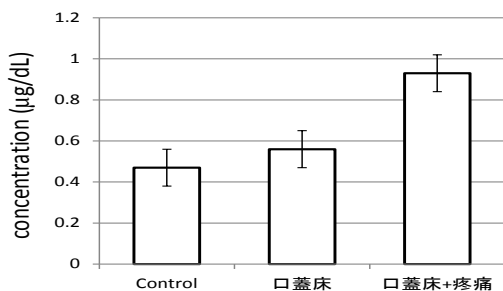


図2 実験的口蓋床による痛みと唾液中コルチゾール濃度との関係

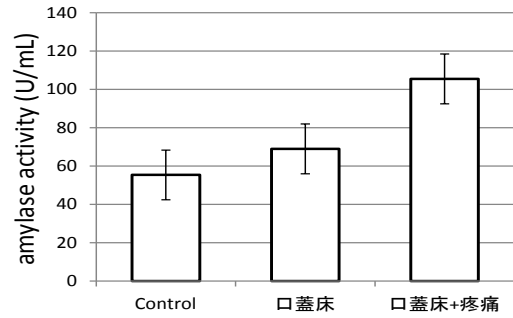


図3 実験的口蓋床による痛みと唾液中アミラーゼ活性との関係

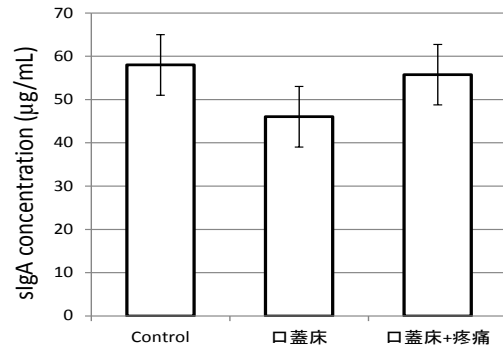


図4 実験的口蓋床による痛みと唾液中免疫グロブリン濃度との関係

② 違和感との関連について

口蓋被覆部位を変えて違和感を VAS で表し、AMY 活性、Cts 濃度、sIgA 濃度および NGF 濃度の反応の違いをみた。その結果、AMY は不快の程度と正の相関が見いだされたが、sIgA 濃度、NGF 濃度は口蓋被覆部位により有意に変動したが、違和感の程度との関連は認められなかった(図 5～7)。後 2 者は違和感とは別の反応を検知している可能性がある。

以上のことからストレスマーカーによってその変動パターンが異なり、複数のストレスマーカーの変動パターンを調べることによって初めて、客観的なストレス評価が可能になると考えられ、簡便で妥当性の高い評価法を開発する必要性が窺えた。

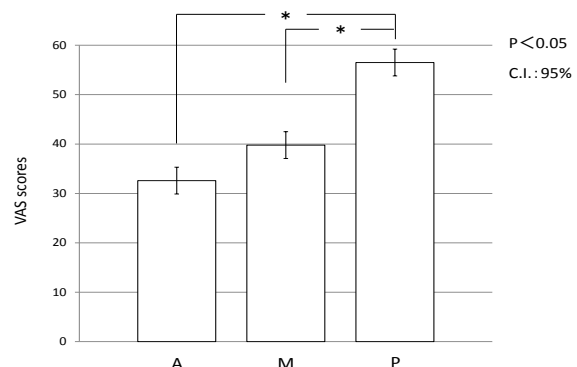


図5 口蓋被覆部位と不快感の VAS 値  
口蓋前方部(A)、口蓋中央部(M)、口蓋後方部(P)

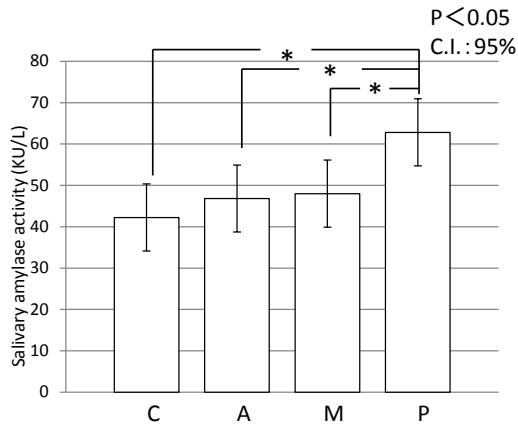


図6 口蓋被覆部位とαアミラーゼ活性  
口蓋部被覆なし(C)、口蓋前方部(A)、口蓋中央部(M)、口蓋後方部(P)  
口蓋後方部を被覆するほど AAm活性が有意に高い。

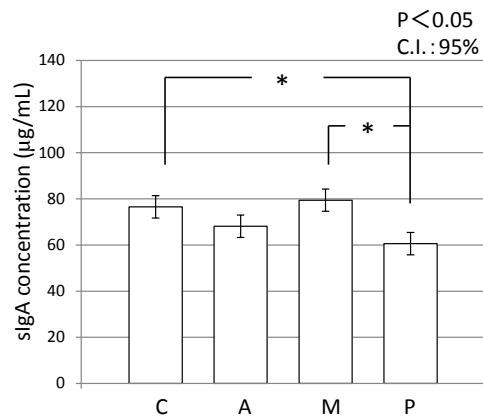


図7 口蓋被覆部位と免疫グロブリンとの関係  
AAmとは異なったパターンを示した。

## 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6件)

- ① Influences of molar loss of rat on learning and memory. Andoh T, Sakuma Y, Yamamoto S, Matsuno A, Maeda T, Kotani J. Journal of Prosthodontic Research, 査読有 2009 ; 53 : 155-160.
- ② How changes in localized pressure under an experimental acrylic plate covering the palatal mucosa affect salivary cortisol concentration and α-amylase activity. Ito H, Maeda T, Okazaki J. J Osaka Dent Univ, 査読有 2009 ; 43 : 71-81.
- ③ 実験的口蓋床による局部加圧が唾液中コルチゾール濃度およびα - アミラーゼ活性値に及ぼす影響. 伊藤秀高, 古川麻希子, 國場幸恒, 土居 聖, 加藤 尚, 松野 彰仁, 奥

田恵司, 田中康隆, 紺井拓隆, 前田照太, 岡崎定司. 歯科医学, 査読有 2009;72:1-8.

- ④ Influence of uncomfortable removable partial dentures on stress hormone in saliva. Kohno J, Maeda T, Inoue H. 日本顎頭蓋機能学会誌, 査読有 2008 ; 21 : 1-6.

[学会発表] (計11件)

- ① Maeda T, Furukawa M, Ito H. Stress biomarkers in association with pain discomfort in maxillary palatal mucosa. The 14th Meeting of the International College of Prosthodontists, 2011/9/20, Hawaii
- ② Furukawa M, Maeda T, Kokuba Y, Matsuno A, Okazaki J. Influence of forms and setting position of maxillary major connectors on salivary alpha-amylase activity and concentration of immunoglobulin The 14th Meeting of the International College of Prosthodontists, 2011/9/20, Hawaii
- ③ Kokuba Y, Okuda K, Kuremoto K, Maeda T, Okazaki J. Occlusal support loss affects bilateral intrastriatal dopamine feeding response in rats. The 14th Meeting of the International College of Prosthodontists, 2011/9/20, Hawaii
- ④ 古川麻希子, 前田照太, 岡崎定司. 上顎大連結子の形態と設定位置が唾液中アミラーゼに与える影響. 日本補綴歯科学会, 2011/5/21, 広島市
- ⑤ Maeda T, Furukawa M, Okazaki J, Influence of unpleasant and imperceptible spots under an experimental acrylic plate covering the palatal mucosa on salivary biochemical stress markers. 13th Meeting of the International College of Prosthodontists, 2009/09/12, Cape Town, South Africa

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

前田 照太 (MAEDA TERUTA)  
大阪歯科大学・歯学部附属病院・教授  
研究者番号 : 10103110

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし