

令和 4 年 5 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18629

研究課題名（和文）唾液中の炎症性バイオマーカーがメタボリックシンドロームの罹患に及ぼす影響

研究課題名（英文）The impact of salivary inflammatory markers on the development of metabolic syndrome

研究代表者

高坂 貴之（Kosaka, Takayuki）

大阪大学・歯学研究科・助教

研究者番号：40755360

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：都市部一般住民を対象に、国立循環器病研究センターにおいて、基本健診ならびに歯科健診を行い、以下のような関連を見出した。

1．唾液中のストレスマーカーであるIL-6やコルチゾールと咀嚼能率との関連が明らかになった。2．歯周病の悪化が経年的な咀嚼能率低下に影響を及ぼすことが明らかになった。3．咀嚼能率の低値および歯周病と将来的なメタボリックシンドローム新規罹患との関連が明らかになった。4．最大咬合力の低値が将来的な循環器病発症のリスクであることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化やメタボリックシンドロームをはじめとする循環器疾患のリスク因子としては、歯周病の罹患や口腔機能の低下が考えられる。本研究では、歯周病と口腔機能における相互の関わりを示すことができただけでなく、それらを多面的に評価し動脈硬化やメタボリックシンドロームとの関連を明らかにしたことで、口腔健康と循環器疾患との関連についての新たな基礎資料を多く得ることができた。

研究成果の概要（英文）：This study assessed the relationship between oral health and general health in a Japanese urban population. Below results were found; 1. Declines in objective masticatory performance are associated with salivary stress markers. 2. Deterioration of periodontal status affects declines in masticatory performance. 3. Lower masticatory performance is a risk factor for the development of the metabolic syndrome. 4. Lower maximum bite force is a risk factor for developing cardiovascular disease.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：口腔機能 老年 歯周病 循環器病 メタボリックシンドローム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化性疾患発症の危険因子として、肥満、高血圧、高血糖および脂質異常などの生活習慣病が深く関連しており、これらの代謝異常が複合した病態をメタボリックシンドローム（以下 MetS）と呼ぶ。近年、口腔健康の中でも、特に慢性的な歯周病の罹患と、様々な生活習慣病との関連が指摘されている（Zhu et al. J Clin Periodontol. 2015）。

一方で、歯周病の検査方法としては、歯周ポケットもしくはクリニカルアタッチメントロス（CAL）の測定が現在まで一般的に広く用いられてきた。しかしこれらの方法は、歯周病による慢性炎症により引き起こされた結果を評価しているものであり、現在の炎症状態を正確に評価しているとは言えない。近年では、歯周組織の炎症状態を反映する臨床的指標として、唾液中の炎症性バイオマーカーが有用であると報告されており（Yoon et al. J Clin Periodontol. 2012）、サンプルを無痛下で簡便に採取できる新しい歯周病検査法として着目されている。

申請者の所属する教室では、平成 20 年より、国立循環器病研究センターにおいて、循環器疾患コホート研究である「吹田研究」参加者を対象に歯科健診を行い、歯周病と動脈硬化性疾患との関係について調査してきた。これまでの横断解析から、唾液中の炎症性サイトカインと動脈硬化（Kosaka et al. Atherosclerosis 2014）、歯周病と MetS（Kikui et al. J Atheroscler Thromb. 2017）との関連を示唆する結果を得た。

2. 研究の目的

本研究では、吹田研究において、これまでの横断解析の結果を踏まえ、歯周病の臨床的指標として唾液中の炎症性バイオマーカーに着目し、MetS 罹患に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 健診の対象：すでに平成 20-26 年に国立循環器病研究センター予防健診部において歯科健診を受診した吹田研究基本健診参加者の中で初回歯科健診から 4 年以上経過し、文書により同意を得た者に対して研究期間中に再評価を行う（平成 25 年より開始）とともに、初回歯科健診も継続し、ベースライン調査者数の増加を図った。

(2) 医科的健診項目

生活習慣に関する問診（飲酒、喫煙、運動、睡眠、食習慣）

既往歴

血液検査（血清脂質、血糖、肝機能、腎機能、尿酸）

生理機能（血圧、心電図、脳波伝播速度）

身体計測（身長、体重）

頸動脈エコー、糖負荷検査

(3) 歯科的健診項目

歯と咬合に関する項目（DMFT Index, Eichner's Index, 義歯の有無）

歯周病に関する項目（Community Periodontal Index, 唾液潜血反応, 唾液中炎症性バイオマーカー、唾液中歯周病細菌）

口腔機能に関する項目（最大咬合力、咀嚼能率、唾液分泌速度）

4. 研究成果

令和 2-3 年度における歯科健診は、国立循環器病研究センターの移転、また新型コロナウイルスの感染拡大の影響を受け、実施できなかった。そのため、既存のデータを用いて歯周病や口腔機能との相互の関連、およびそれらと動脈硬化性疾患との関連についての解析を行い、下記に示す成果を得ることができた。

(1) 唾液中のストレスマーカーと咀嚼能率との関連

分析対象は、ベースライン時（2008 年 6 月から 2012 年 3 月）の歯科健診を受診した 880 名とした。対象者を咀嚼能率の四分位で 4 群に分類し、各群における唾液中の IL-6 濃度を比較した。その結果、唾液中 IL-6 濃度については、咀嚼能率の下位 25%において最も高値となり、有意差を認めた（図 1）。ストレスマーカーの一つである唾液中 IL-6 と咀嚼能率との間に関連が認められたことから、咀嚼能率の低下は慢性的ストレスと関連している可能性が示唆された。（Kosaka et al. J Oral Rehabil. 2021）

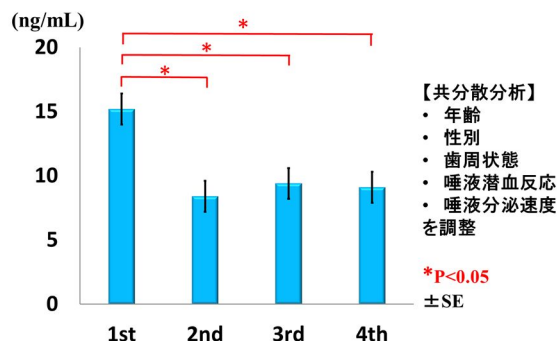


図 1. 咀嚼能率 4 群における唾液中 IL-6 濃度の比較

(2) 歯周病の悪化と咀嚼能率低下との関連

対象は、ベースライン時(2008年6月から2014年6月)およびフォローアップ時(2013年6月から2018年7月)の両方の歯科健診を受けた1201名とした。この中から、分析対象者を追跡期間中に機能歯数の増減のない663名に限定した。分析対象者を追跡期間中に歯周状態が改善した「改善群」、歯周状態に変化のなかった「維持群」、歯周状態が悪化した「悪化群」に分類した。各群における追跡期間中の咀嚼能率の変化率を算出し、比較した。その結果、改善群、維持群、悪化群における咀嚼能率変化率の中央値はそれぞれ-11.7%、-19.2%、-30.8%であり、各群間に有意差を認められた(図2)。本研究結果より、歯周状態の悪化が、経年的な咀嚼能率の低下を増長するリスクとなる可能性が示された。(Kosaka et al. J Clin Periodontol. 2021)

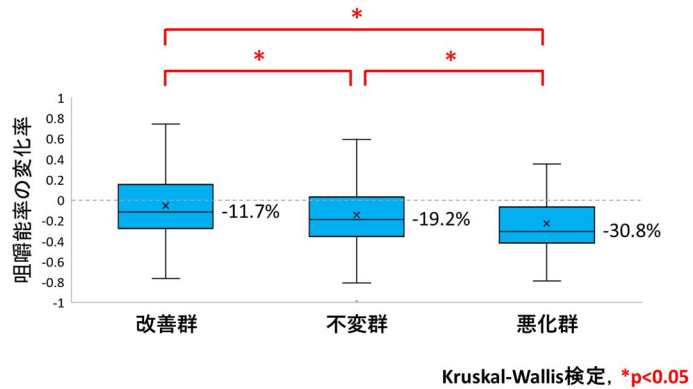


図2. 歯周状態3群における咀嚼能率変化率の比較

(3) 咀嚼能率の低値とメタボリックシンドロームの新規罹患との関連

分析対象は、2008年6月から2013年6月までのベースライン時ならびに2010年6月から2017年2月までのフォローアップ時のいずれにも参加した者のうち、MetSの既往のない599名とした。ベースライン時対象者を咀嚼能率低値群/非低値群に分類し、フォローアップ時対象者をMetS発症あり/なしの2群に分類した。ベースライン時の咀嚼能率とMetS発症との関連について、Cox比例ハザードモデルを用い、男女別に検討した。フォローアップ時にMetSの新規発症が認められたのは88名であった。男性において、咀嚼能率低値群におけるMetS発症のハザード比は、多変量調整で2.13倍であった(図3)。一方で、女性においては、咀嚼能率とMetS発症との間に有意な関連は認められなかった。本研究で得られた知見より、咀嚼能率の向上と維持が、MetS発症予防に有効である可能性が示された。

	単変量HR (95%CI)	年齢調整HR (95%CI)	多変量調整HR (95%CI)
男性	2.02 (1.05-3.89)	2.03 (1.01-4.05)	2.13 (1.05-4.30)
女性	1.30 (0.58-2.89)	1.20 (0.54-2.69)	1.37 (0.72-2.61)

(Fushida et al. Front Cardiovasc Med. 2021)

図3. 咀嚼能率低値群におけるMetS新規罹患のハザード比

(4) 最大咬合力の低値と循環器病発症との関連

分析対象は、2008年6月から2013年6月までの医科健診および歯科健診に参加した、循環器病発症の既往がない1547名とした。ベースライン時に対象者の最大咬合力を評価し、その後の循環器病の発症について追跡調査を行った(平均追跡期間3.5±1.3年)。追跡期間中、32名に循環器病が発症した。循環器病発症に対するハザード比は、最大咬合力の下位20%で最も大きかった(ハザード比:5.26, 95%信頼区間:1.04-2.50)(図4)。本研究より、咀嚼機能の客観的指標である最大咬合力が低値であることは、将来的な循環器病発症のリスクとなる可能性が示唆された。(Hashimoto et al. Sci Rep. 2021)

	高値					低値
最大咬合力	Q5	Q4	Q3	Q2	Q1	
循環器疾患発症, n	306	307	303	302	287	
	-	+				
ハザード比	1	1.59	1.69	2.86	5.26	

循環器疾患: 脳卒中および心筋梗塞
平均追跡期間: 3.5±1.3年

図4. 最大咬合力の低値群における循環器病発症のハザード比

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6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 Fushida S, Kosaka T, Kida M, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Ono T, Ikebe K	4. 巻 65
2. 論文標題 Decrease in posterior occlusal support area can accelerate tooth loss: The Suita study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research	6. 最初と最後の頁 321-326
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2186/jpr.JPR_D_20_00005	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 Kosaka T, Ono T, Kida M, Fushida S, Nokubi T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Ikebe K	4. 巻 104
2. 論文標題 A prediction model of masticatory performance change in 50- to 70-year-old Japanese: The Suita study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Dentistry	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） 10.1016/j.jdent.2020.103535	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 Kosaka T, Ono T, Kida M, Fushida S, Nokubi T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Ikebe K	4. 巻 48
2. 論文標題 Association between declines in objective masticatory performance and salivary stress markers: The Suita study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 575-581
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/joor.13146	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 Hashimoto S, Kosaka T, Nakai M, Kida M, Fushida S, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ikebe K, Ono T, Miyamoto Y	4. 巻 11
2. 論文標題 A lower maximum bite force is a risk factor for developing cardiovascular disease: the Suita study	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/s41598-021-87252-5	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 Kosaka T, Ono T, Kida M, Fushida S, Nokubi T, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Ikebe K	4. 巻 48
2. 論文標題 Deterioration of periodontal status affects declines in masticatory performance: The Suita study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Periodontology	6. 最初と最後の頁 1208-1215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpe.13515	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 Fushida S, Kosaka T, Nakai M, Kida M, Nokubi T, Watanabe M, Miyamoto Y, Ono T, Ikebe K	4. 巻 8
2. 論文標題 Lower masticatory performance is a risk factor for the development of the metabolic syndrome: The Suita study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	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) 10.3389/fcvm.2021.752667	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 高阪貴之、小野高裕、池邊一典	4. 巻 31
2. 論文標題 咀嚼機能と動脈硬化性疾患との関わり 都市部一般住民コホート研究より得られたエビデンス	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本咀嚼学会雑誌	6. 最初と最後の頁 40-48
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3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高阪貴之、小野高裕、来田百代、伏田朱里、小久保喜弘、野首孝祠、池邊一典
2. 発表標題 歯周状態の悪化は咀嚼能率低下のリスクとなる - 吹田研究 -
3. 学会等名 日本咀嚼学会第31回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伏田朱里、高阪貴之、來田百代、小久保喜弘、野首孝祠、小野高裕、池邊一典
2. 発表標題 咀嚼機能がメタボリックシンドローム罹患および構成因子に及ぼす影響－吹田研究－
3. 学会等名 日本老年歯科医学会第31回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伏田朱里、高阪貴之、來田百代、小久保喜弘、野首孝祠、小野高裕、池邊一典
2. 発表標題 喫煙は咀嚼能率低下のリスクとなる - 吹田研究 -
3. 学会等名 日本咀嚼学会第32回学術大会
4. 発表年 2021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