

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 3月 31日現在

機関番号：17102
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21592599
 研究課題名（和文） 脂肪細胞分泌性サイトカインによるダウン症患児の肥満と口腔内環境の連鎖解析
 研究課題名（英文） Linkage analysis between intraoral circumstances and obesity involved by adipokines in patients of Down syndrome
 研究代表者
 山口 登（YAMAGUCHI NOBORU）
 九州大学・歯学研究院・助教
 研究者番号：00230368

研究成果の概要（和文）：

本研究では、同意の得られた当科外来受診ダウン症児 30 名の口腔内診査および各種検査を行った。口腔清掃状態はすべて不良であり、そのうち 28 名は明らかな歯肉炎を呈していた。同患児の唾液緩衝能は低い傾向にあり、唾液 pH・電解質分析では、健常児と比較して Na 値と K 値がやや高い傾向となった。さらに同患児の唾液中アディポネクチンレベルは、健常児と比較して有意差は認められなかった。本研究の患児では有意な関連が得られていないが、ダウン症児の特徴的な肥満が口腔疾患の発症および進展に影響を与えているかについて解明する必要がある。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we carried out the oral examination and several tests for 30 outpatients of Down syndrome who obtained informed consents in our University Hospital. All of them were very poor in their oral hygiene, and 28 patients clearly showed gingivitis. The salivary buffering capacity of them was low. As a result with the analysis of salivary pH and mineral components, the values of Na⁺ and K⁺ in Down's patients were higher than them in normal ones, though they were not statistically significant. Moreover, salivary adiponectin levels in Down's patients were not significant compared with them in normal ones. Actually, in our study, we could not get a significant relationship between adiponectin and Down syndrome. However, we need to make clear whether obesity in Down syndrome might affect for an occurrence and progression of oral diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：歯学

科研費の分科・細目：小児歯科学

キーワード：ダウン症、肥満、アディポネクチン、口腔内環境、齲蝕、歯周疾患、唾液

1. 研究開始当初の背景

最近の急激な社会構造の変化と共に、少子化および高齢化出産の増加が大きな社会

問題となってきている。ダウン症の本邦での発生頻度は、1,000 人に 1 人でありヒト先天性形態異常の中でも極めて高い。

ダウン症の病因については、21番染色体のトリソミーあるいはこの染色体の実質的な過剰に由来する異常であることがわかっていても、この異常を引き起こす原因については、仮説は多いが結論を出すまでには至っていない。母親側の因子として、高齢化出産、放射線の被曝、感染、免疫異常、薬物などがあげられている。これまで報告されているダウン症患児の口腔内環境は、上顎の劣成長、叢生、開咬、相対的な巨舌症、耳下腺唾液量の減少による自浄作用の低下、唾液の緩衝能異常、高いpHのため歯周病原性細菌が早期に口腔内へ定着しやすくなっている。また、早期老化に伴う歯周組織の脆弱化、多形核白血球、単球およびリンパ球の機能低下が報告されている。ダウン症の候補遺伝子については、以前より21番染色体にマップされているCOL6A1が注目されている。さらに、ダウン症患児は、肥満傾向にあるため、同患児の特異的な口腔内環境がアディポネクチンを含む脂肪細胞から分泌されるサイトカインと強く関与している可能性が高いと推察される。

2. 研究の目的

- 1) ダウン症患児は、齲蝕の感受性が低い反面、歯周疾患に罹患しやすい環境となっているかについての確証を得る。
- 2) ダウン症患児について、唾液や血清中のアディポネクチンレベルを測定し、肥満や歯周疾患との関連性についての検証を行う。
- 3) これにより口腔疾患（歯周炎、口腔粘膜疾患）のコントロールのためのプロトコルを作成し、効果的な予防プログラムを確立させ、小児歯科医として、こどもの口腔健康保健推進に貢献する。

3. 研究の方法

- 1) 九州大学病院を受診したダウン症児の口腔診査を行い、齲蝕、歯周疾患および口腔粘膜疾患の罹患状況について調べる。
- 2) インフォームドコンセントの得られたダウン症児より唾液を採取し、アディポサイトカインのレベルをELISA法にて測定する。また、唾液の緩衝能、pH、電解質分析をEX-Ca分析装置（常光社製）を用いて調べる。
- 3) 同患児の口腔内より歯垢を採取し、齲蝕と歯周病関連細菌の解析を特異的なプライマー用いたリアルタイムPCR法にて行う。

4. 研究成果

- 1) 同意の得られた当院小児歯科外来受診ダウン症児30名（現在6歳～38歳）の口腔内診査および各種検査を行った。そのうち心疾患既往者は11名であった。他に甲状腺機能低下症2名、白血病2名、環軸椎脱臼の既往1名であった。歯の先天異常歯数は 2.1 ± 2.4 であった。咬合異常では反対咬合5名、開咬5名、軟組織では明らかな巨舌8名、手掌の異常では猿線4名、第5指1関節2名であった。口腔清掃状態は患児すべてにおいて不良であり、そのうち28名は明らかな歯肉炎を呈していた。しかし、そのうち7名は当科の加療により改善した。また、過去の報告と同様、本症例においてもダウン症児の大幅な萌出遅延により永久歯齲蝕が少ない（DMF: 2.6 ± 4.2 ）という傾向がうかがえる。
- 2) 同患児の唾液pH・電解質分析をEX-Ca分析装置（常光社製）により行ったところ、健常児との比較ではNaおよびK値がやや高い傾向となっていたが、統計学的に有意差を認めなかった（表1）。このことは、唾液腺の導管および腺房細胞の代謝異常を示唆している。未刺激唾液を検体とした唾液緩衝能はやや低い傾向にあった。齲蝕リスク検査において、半数の患児の*S. mutans*菌数は低かったが、残り半数は高いレベルで検出された（表2）。そこで、当科では口腔ケアに抗菌剤（塩酸クロルヘキシジン）、フッ化ナトリウムおよび歯石沈着抑制剤配合のジェルの使用を積極的に開始した。さらに当院では口腔疾患リスクの高い患者に対応する予防のためのツールとして3DS(Dental Drug Delivery System)を新たに導入した。実際、ダウン症児においても上記ジェルと同ツールの有効性が認められており、今後、同患児の口腔環境改善に役立てていきたいと考えている。3DSについては、口腔管理の困難なダウン症児を含めた障害児に広く応用できるような薬剤の開発も念頭に置いて研究を進めている。

表1 ダウン症児と健常児の唾液電解質分析(EX-Ca)の比較（未刺激唾液）

	ダウン症児(N=9)	健常児(N=10)
Na ⁺ (mM)	19.0 ± 6.3	14.6 ± 3.9
K ⁺ (mM)	17.4 ± 10.2	14.6 ± 5.5
Ca ²⁺ (mM)	0.97 ± 0.29	0.91 ± 0.18
pH	7.53 ± 0.27	7.34 ± 0.26

表2 ダウン症児の齲蝕リスク検査結果
(未刺激唾液)

1. Dentobuff (唾液緩衝能) (N=15)

黄 (Low): 8
緑 (Moderate): 4
青 (High): 3

2. Dentocult SM (N=14)

(3+): 2 (2+): 4 (+): 1 (-): 7

3) 本研究対象 30 名について、18 歳を境にローレル指数と BMI を用いた肥満度の解析を行った (表 3)。両者ともに標準値より高く、低身長に伴う肥満度が進行していることが証明された。さらに採取した同患児の唾液中のアディポネクチンレベルを測定し、健常児との比較を行った (表 4)。両者間に統計学的な有意差は認められなかったが、肥満傾向にあるダウン症児の口腔疾患予防の指標となるかどうかについては、今後さらなる検討が必要と考えられる。

表3 本研究対象のダウン症児 (N=30) 肥満度

1. ローレル指数 (6 歳~18 歳未満) (N=17)
166.2 ± 35.5 (標準値: 116~144)
2. BMI (18 歳以上) (N=13)
25.6 ± 4.1 (標準値: 22)

表4 肥満度と唾液中アディポネクチンレベル (ELISA 法) の関係

	ダウン症児 (N=6)	健常児(N=4)
Adiponectin (ng/ml)	3.62 ± 0.23	3.45 ± 0.038
BMI	20.4 ± 2.9	14.6 ± 5.5

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 18 件)

- ① 増田啓次、山口 登、山座治義、柳田憲一、野中和明、生体肝移植術を予定された患児の口腔内感染病巣除去を目的に齲蝕に罹患した全乳歯 20 本を抜去した 1 症例。日本障害者歯科学会雑誌、査読有、2012、印刷中。
- ② 立野麗子、山口 登、山座治義、増田啓次、西垣奏一郎、齊藤里香、野中和明、大学病院小児歯科での成人脳性麻痺患者の 10 年間にわたる口腔管理、査読有、日本障害

者歯科学会雑誌 30(2)、2011、110-115。

- ③ 山口 登、野中和明、代表的な遺伝性疾患と対応—ダウン症児の臨床的対応、査読有、DENTAL DIAMOND 35(12)、2010、50-53。
- ④ 増田啓次、山座治義、山口 登、野中和明、口唇口蓋裂への対応、査読有、小児科臨床 63(11)、2010、2281-2288。
- ⑤ 山口 登、野中和明、産前・産後のマイナートラブル解決法 33—歯周病、査読有、ペリネイタルケア 29(5)、2010、454-455。
- ⑥ Akifusa S, Kamio N, Shimazaki Y, Yamaguchi N, Nonaka K, Yamashita Y. Involvement of the JAK-STAT pathway and SOCS3 in the regulation of adiponectin-generated reactive oxygen species in murine macrophage RAW 264 cells. 査読有、J. Cell. Biochem. 111(3), 2010, 597-606.
- ⑦ Yamaguchi, N., T. Hamachi, N. Kamio, S. Akifusa, K. Masuda, Y. Nakamura, K. Nonaka, K. Maeda, S. Hanazawa, and Y. Yamashita. Expression levels of adiponectin receptors and periodontitis. 査読有、J. Periodont. Res., 45, 2010, 296-300.
- ⑧ 山口 登、小児の歯周疾患。査読有、小児歯科学雑誌、47(5)、2009、693-699。
- ⑨ Kamio, N., S. Akifusa, N. Yamaguchi, K. Nonaka, and Y. Yamashita. Anti-inflammatory activity of a globular adiponectin function on RAW 264 cells stimulated by lipopolysaccharide from *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. 査読有、FEMS Immunol. Med. Microbiol., 56, 2009, 241-247.
- ⑩ Akifusa, S., Kamio, N., Shimazaki, Y., Yamaguchi, N., Nishihara, T., and Yamashita, Y. Globular adiponectin-induced RAW264 apoptosis is regulated by reactive oxygen species-dependent pathway involving Bcl-2. 査読有、Free Radic. Biol. Med., 46(9), 2009, 1308-1316.
- ⑪ Akifusa, S., Kamio, N., Shimazaki, Y., Yamaguchi, N., and Yamashita, Y. Involvement of Ca(2+) in globular adiponectin-induced reactive oxygen species. 査読有、Biochem. Biophys. Res. Commun., 381(1), 2009, 649-653.
- ⑫ Iwamoto, T., Yoshizaki, K., Sonoda, A., Nakamura, Y., Matsuishi, Y., Yamaguchi, N., and Nonaka, K. Prevalence of natal/neonatal teeth in

cleft lip and palate infants. 査読有、Ped. Dent. J.,19(1), 2009, 46-51.

- ⑬ Kamio, N., Akifusa, S., Yamaguchi, N., and Yamashita, Y. Induction of granulocyte colony-stimulating factor by globular adiponectin via the MER-ERK pathway. 査読有、Mol. Cell. Endocrinol., 292(1-2), 2008, 20-25.
- ⑭ Akifusa, S., Kamio, N., Shimazaki, Y., Yamaguchi, N., and Yamashita, Y. Regulation of globular adiponectin-induced apoptosis by reactive oxygen/nitrogen species in RAW264 macrophages. 査読有、Free Radic. Biol. Med., 45(9), 2008, 1326-1339.
- ⑮ Masuhiro, Y., Kayama K., Fukushima, A., Baba, K., Soutsu, M., Kamiya, Y., Gotoh, M., Yamaguchi, N., and Hanazawa, S. SOCS-3 inhibits E2F/DP-1 transcriptional activity and cell-cycle progression via interaction with DP-1. 査読有、J Biol Chem., 283(46), 2008, 31575-31583.
- ⑯ Furugen, R., Hayashida, H., Yamaguchi, N., Yoshihara, A., Ogawa, H., Miyazaki, H., and Saito, T. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. 査読有、J. Periodont. Res., 43, 2008, 556-562.
- ⑰ Saito, T., N. Yamaguchi, Y. Shimazaki, H. Hayashida, K. Yonemoto, Y. Doi, Y. Kiyohara, M. Iida, Y. Yamashita. Serum Levels of Resistin and Adiponectin in Women with Periodontitis: The Hisayama Study. 査読有、J. Dent. Res., 87(4), 2008, 319-322.
- ⑱ Yamaguchi, N., T. Kukita, Y.-J. Li, N. Kamio, S. Fukumoto, K. Nonaka, Y. Ninomiya, S. Hanazawa, and Y. Yamashita. Adiponectin inhibits induction TNF-alpha/RANKL-stimulated NFATc1 via the AMPK signaling. 査読有、FEBS Lett. 582(3), 2008, 451-456.

[学会発表] (計 12 件)

- ① 橋口大輔、松石裕美子、増田啓次、柳田憲一、山口 登、山座治義、西垣奏一郎、野中和明：飲水時に偶発的に下顎左側第一乳臼歯が完全脱臼した1例。第29回日本小児歯科学会九州地方会、2011年10月、北九州。
- ② 山座治義、柳田憲一、増田啓次、西垣奏一

郎、山口 登、野中和明：Denys-Drash症候群の患児への歯科的アプローチの1例。第29回日本小児歯科学会九州地方会、2011年10月、北九州。

- ③ 山座治義、中村由紀、増田啓次、山口 登、野中和明：アラジール症候群の患児に対する歯科治療の2例。第48回日本小児歯科学会大会、2010年5月、名古屋。
- ④ 増田啓次、山口 登、中村由紀、山座治義、野中和明：生体肝移植術を予定された患児に重度の齲蝕を認めたため術前に多数歯を抜歯した1例。第48回日本小児歯科学会大会、2010年5月、名古屋。
- ⑤ 中村由紀、増田啓次、山口 登、山座治義、野中和明：歯冠周囲に歯原性線維腫を認めた埋伏上顎中切歯を牽引誘導した1例。第48回日本小児歯科学会大会、2010年5月、名古屋。
- ⑥ 立野麗子、山口 登、増田啓次、中村由紀、山座治義、馬場史子、野中和明：当小児歯科外来での脳性麻痺患者の9年間にわたる口腔管理、第26回日本障害者歯科学会総会、2009年11月、名古屋。
- ⑦ 山座治義、増田啓次、中村由紀、平野克枝、山口 登、祐田京子、野中和明：開口障害を伴うガードナー症候群の一例。第27回日本小児歯科学会九州地方会、2009年11月、北九州。
- ⑧ 山口 登、増田啓次、山座治義、中村由紀、祐田京子、野中和明：ウイリアムズ症候群患児に見られた歯科的特徴。第27回日本小児歯科学会九州地方会、2009年11月、北九州。
- ⑨ 神尾宜昌、秋房住郎、山口 登、野中和明、山下喜久：アディポネクチンはジアシルグリセロールキナーゼを介してアポトーシスを誘導する。第51回歯科基礎医学会総会、2009年9月、新潟。
- ⑩ 松石裕美子、増田啓次、藤田裕美子、清島保、山口 登、中村由紀、小林家吉、坂井英隆、野中和明：歯肉粘膜内に歯胚様組織の形成を認めた1例、第47回日本小児歯科学会総会、2009年5月、大阪。
- ⑪ 中本由希、岩本 勉、増田啓次、山口 登、中村由紀、井形裕美子、磯村麻衣子、藤田裕美子、平野克枝、野中和明：大臼歯部に多数の先天性欠如歯が認められた症例。第47回日本小児歯科学会総会、2009年5月、大阪。
- ⑫ 山口 登：小児の歯周疾患。第47回日本小児歯科学会総会・臨床特別講演、2009年5月、大阪。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 登 (YAMAGUCHI NOBORU)
九州大学・大学院歯学研究院・助教
研究者番号：00230368

(2) 研究分担者

野中 和明 (NONAKA KAZUAKI)
九州大学・大学院歯学研究院・教授
研究者番号：90128067
増田 啓次 (MASUDA KEIJI)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：60392122