

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10224

研究課題名（和文）高齢期における口腔機能低下と腸内細菌叢との関連性の探索に関する研究

研究課題名（英文）Research on the Relationship between Oral Frailty and Intestinal Microflora in Older Adults

研究代表者

小原 由紀（Ohara, Yuki）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：00599037

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：地域在住高齢者102名分のデータを分析したところ、口腔機能の低下が複合的に低下しているオーラルフレイル群では、オーラルフレイル非該当群と比較して、Bacteroidota門の構成比が有意に低い結果を示していた。

重回帰分析の結果からも、オーラルフレイルの有無がBacteroidota門の構成比が低いことと有意に関連していた（ $\beta = -2.62$ , 95%信頼区間  $-6.2$  to  $-0.86$ ）。高齢期では口腔機能の低下が腸内細菌の最優勢菌群であり、腸管免疫に影響を与えるとされるBacteroidota門の構成比に關与する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、腸内細菌叢の構成異常が様々な疾患を引き起こすことが指摘され、腸内細菌叢の多様性が健康維持に重要であることが分かってきた。消化器官の一つとして消化・吸収のプロセスの第一段階を担う口腔機能の低下は、その後の過程である腸内の環境、すなわち腸内細菌叢の多様性にも影響を及ぼすと考えられるが、両者の関連について十分な検討はなされていない。本研究では、これまで明らかとされてこなかった口腔機能と腸内細菌叢との関連性を明らかにした。本研究で得られた成果により、口腔機能は腸内細菌叢の多様性の維持を介して全身の健康の維持に寄与することができるものと考えられた。

研究成果の概要（英文）：Analysis of data from 102 community-dwelling older participants showed that the oral frailty group, which had a combined decline in oral function, had a significantly lower component of the Bacteroidota than the group without oral frailty. The results of multiple regression analysis also showed that the presence of oral frailty was significantly associated with a lower component of the Bacteroidota ( $\beta = -2.62$ , 95% confidence interval  $-6.2$  to  $-0.86$ ). Our results indicate that in old age, poor oral function may contribute to the composition of the Bacteroidota, which is the most dominant group of intestinal bacteria and is thought to influence intestinal immunity.

研究分野：老年歯学

キーワード：オーラルフレイル 腸内細菌叢 ディスバイオーシス 口腔機能 高齢者

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、加齢に伴う口腔の脆弱性に関わる現象や過程を意味するオーラルフレイルの概念が注目を集めている。健康寿命の延伸において、食・栄養や社会性の維持に口腔機能が果たす役割は大きく、高齢期の口腔保健の増進に資するさらなるエビデンスの蓄積が求められている。一方、腸内細菌叢の多様性の破綻を意味するディスバイオーシスは、炎症性腸疾患や糖尿病をはじめとする様々な疾患や低栄養・フレイルとも関連を示すことが指摘され、「腸脳連関」や「腸腎連関」など、他の臓器との関係性を示す報告がなされるなど、腸内細菌叢の多様性が健康維持に重要であることが分かってきた。咀嚼・嚥下・構音などの多様な機能を有する口腔は、消化・吸収の第一段階であり、他の臓器と同様に「口腔腸連関」が存在し、腸内細菌叢に影響を与えるものと考えられる。しかしながら、口腔領域で腸内細菌叢に関する報告は、歯周病をはじめとする口腔内細菌に関するものが多くを占め、口腔機能の多様性に着目し、複数の口腔機能指標を用いて検証しているものはほとんどなかった。口腔機能低下とディスバイオーシスとの関係性を明らかにすることは、健康寿命の延伸・フレイル予防における口腔機能の維持向上の重要性を広く社会に啓発することにつながると考えられる。しかしながら、口腔機能と腸内細菌叢の関連性を明らかにするためには、口腔機能の多面性に着目し、かつ加齢による影響を受けると考えられる栄養状態や全身状態も考慮した包括的な検証が必要となると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、青年期・壮年期および高齢期の口腔機能と腸内細菌叢との関連性を横断研究により明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

#### 1) 研究 1: 壮年期における口腔機能と腸内細菌叢の関連性についての検討

研究参加への同意が得られた抗菌薬の内服および全身疾患のない24歳から49歳までの29名(男性12名、女性17名、平均年齢 $33.3 \pm 6.9$ 歳)分のデータを分析対象とした。調査項目は、口腔機能評価として、咬合力、舌圧、オーラルディアドコキネシス(以下、ODK)、口腔水分量、咀嚼力とした。腸内細菌叢は、次世代シーケンサーを用いた16S rRNA解析の結果より、 $\alpha$ 多様性の指標であるShannon指数、OUT検出割合、Faith's Phylogenetic Diversity、門レベルでの構成比、*Bacillota*(旧*Firmicutes*)門/*Bacteroidota*門比(FB比)を指標として用いた。Spearmanの相関係数による分析を用いて、口腔機能と腸内細菌叢との関連性を検討した。なお、本研究は東京都健康長寿医療センター倫理審査委員会の承認を得て実施した(受付番号R3-56)。

#### 2) 研究 2: 地域在住高齢者におけるオーラルフレイルと腸内細菌叢の関連についての検討

2021年10月~2022年2月に実施した来場型健診(お達者健診研究および板橋健康長寿縦断研究)を受診した東京都の65歳以上地域在住高齢者102名(男性50名、女性52名、平均年齢 $75.3 \pm 5.4$ 歳)分のデータを分析対象とした。OFの判定には、TanakaらによるOral frailty five-item checklist (OF-5)を用い、「残存歯数の減少」、「咀嚼困難感」、「嚥下困難感」、「口腔乾燥感」、「滑舌低下(舌口唇巧緻性低下)」の5項目中2項目以上該当でOFとした。次世代シーケンサーを用いた16S rRNA解析により、腸内細菌叢の門レベルの構成比、多様性指標、短鎖脂肪酸指標、腸管免疫指標を同定した。OFの有無に関連する腸内細菌叢の指標をMann-Whitney U testを用いて探索したのち、年齢、性別、体格指数、服用薬剤数を調整変数とした重回帰分析を行い、OFと腸内細菌叢の関連性を検証した。なお、本研究は東京都健康長寿医療センター倫理審査委員会の承認を得て実施した(受付番号R21-035)。

### 4. 研究成果

#### 1) 研究 1

口腔機能関連指標では、ODKの中央値が、Pa音:男性6.6回/秒、女性7.4回/秒、Ka音:男性6.0回/秒、女性7.0回/秒であり、男性と比較して女性で有意に高い数値を示していた(表1)。腸内細菌叢に関連する各指標については、男女で有意差は認められなかった。Spearmanの相関係数による分析では、口腔水分量と*Bacteroidota*門の存在比との間に有意な相関を認めた( $r=0.547$ ,  $p=0.002$ )(表4)。 $\alpha$ 多様性指標については、口腔機能との有意な相関は認められなかった。*Bacteroidota*門に属する腸内細菌は、腸管免疫において重要な役割を担うとされている。口腔内水分量の低下は、唾液による自浄作用の低下や口腔の不活動等を反映していると考えられ、口腔機能の低下が腸内細菌の最優勢菌群である*Bacteroidota*門の構成比に関与すると考えられた。

表1 各評価指標の特徴と男女比較（口腔関連指標）

	全体(n=29)		男性(n=12)		女性(n=17)		P-value	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
現在歯数（本）	28.1	2.0	28.5	1.6	27.9	2.2	0.647	b
口腔水分量	28.8	1.8	28.9	1.3	28.8	2.0	0.904	a
咬合力（N）	1068.8	545.2	1227.8	607.1	956.6	484.2	0.192	a
舌圧（kPa）	42.0	7.4	44.7	7.0	40.2	7.3	0.106	a
咀嚼力	26.1	2.6	27.2	2.0	25.2	2.6	0.073	b
ODK /Pa/	6.9	0.8	6.6	0.8	7.2	0.6	0.030	b
ODK /Ta/	7.3	0.8	7.1	0.7	7.5	0.8	0.107	a
ODK /Ka/	6.5	0.8	6.0	0.7	6.8	0.6	0.001	b

a: Unpaired t-test, b:Mann-Whitney U test

表2 口腔関連指標と腸内腸内細菌指標との相関関係

	多様性指標			存在比（門レベル）					FB比
	Sannon 指数	PD 指数	OTU 検出割合	Bacteroidota	Bacillota	Actinomycetota	Pseudomonadota	Fusobacteriota	
年齢（歳）	0.291	0.157	0.263	-0.174	0.209	-0.303	-0.018	0.211	0.143
現在歯数（本）	-0.258	-0.282	-0.242	-0.114	-0.498	0.266	0.144	0.182	-0.238
咬合力（N）	0.172	-0.061	-0.009	-0.104	-0.146	-0.159	0.214	0.311	-0.094
舌圧（kPa）	0.018	-0.078	-0.039	0.003	0.307	-0.312	-0.274	0.259	0.188
ODK /Pa/	-0.104	-0.140	-0.131	0.249	-0.157	-0.249	0.314	0.244	-0.253
ODK /Ta/	0.320	0.157	0.200	-0.030	0.063	-0.161	0.296	0.217	0.003
ODK /Ka/	0.310	0.280	0.270	0.238	0.105	-0.005	0.179	-0.274	-0.061
口腔水分量	0.031	0.151	0.149	<b>.0547**</b>	-0.241	0.021	0.113	-0.118	-0.350
咀嚼力	-0.029	-0.001	-0.027	-0.071	-0.144	0.052	-0.166	0.105	0.099

\*\* p<0.01

2)研究2

OF 該当群（全体の49.0%）は、OF 非該当群と比較して、*Bacteroidota* 門の構成比が有意に低い結果を示していた（表3）

表3 オーラルフレイルの有無と腸内細菌指標との関連

門レベル	OF-5 スコア			p-value
	2点未満	2点以上		
Bacteroidota	35.36 ± 6.53	32.05 ± 6.36		0.01
Bacillota	52.55 ± 10.68	55.50 ± 7.94		0.24
Actinomycetota	5.46 ± 3.38	5.43 ± 4.59		0.40
Pseudomonadota	4.38 ± 4.05	5.78 ± 4.77		0.06
Fusobacteriota	1.44 ± 4.19	0.83 ± 2.82		0.65
その他	0.20 ± 0.39	0.53 ± 1.34		0.77
<b>多様性指標</b>				
多様性（Shannon指数）	6.20 ± 0.76	6.29 ± 0.52		0.79
保有菌数（属レベル）	68.68 ± 12.09	69.48 ± 11.45		0.51
均等度	0.67 ± 0.05	0.67 ± 0.05		0.48
最優勢菌の占有率	26.05 ± 9.91	24.13 ± 7.24		0.46
Faith's Phylogenetic Deverity	25.11 ± 7.51	25.79 ± 6.47		0.54
<b>短鎖脂肪酸指標</b>				
Bifidobacterium 属（ビフィズス菌）	3.49 ± 3.03	3.33 ± 3.51		0.59
Lactobacillus属（乳酸菌）	0.29 ± 1.11	0.89 ± 2.72		0.10
Clostridium butyricum（酪酸菌）	11.86 ± 5.04	12.92 ± 5.53		0.30
<b>腸管免疫指標</b>				
Clostridium属	0.55 ± 0.51	0.68 ± 0.87		0.96
アリスティベス属	0.33 ± 0.87	0.16 ± 0.35		0.91
Faecalibacterium属	5.30 ± 3.34	5.84 ± 3.19		0.30
<b>口腔常在菌指標</b>				
口腔常在菌の占有率	4.00 ± 5.87	3.97 ± 6.23		0.63

重回帰分析の結果からも、OF の存在が *Bacteroidota* 門の構成比が低いことと有意に関連していた (  $\beta = -0.27$ , 95%信頼区間 -6.25 to -0.86 )。一方、腸内細菌叢に関するその他の指標と OF の有無については有意な関連性は認めなかった。本研究により、口腔の不活動は腸内細菌の最優勢菌群であり、腸管免疫に影響を与えるとされる *Bacteroidota* 門の構成比に關与する可能性が示された。

表4 重回帰分析の結果

		の 95.0% 信頼区間		有意確率
		下限	上限	
年齢 (1歳ごと)	0.05	-0.21	0.32	0.66
性別 (0:男性, 1:女性)	-0.14	-4.66	1.05	0.21
服用薬数 (1剤ごと)	-0.05	-0.76	0.46	0.62
BMI (1単位ごと)	0.02	-0.44	0.53	0.85
<b>OF5 (0:非該当, 1:該当)</b>	<b>-0.27</b>	<b>-6.25</b>	<b>-0.86</b>	<b>0.01</b>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小原由紀, 松原ちあき, 高橋知佳, 岩崎正則, 平野浩彦
2. 発表標題 腸内細菌叢に関連する口腔機能関連指標の探索 20~40代を対象とした予備的検討
3. 学会等名 第8回日本サルコペニア・フレイル学会大会
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
研究分担者	平野 浩彦  (Hirano Hirohiko)  (10271561)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長     (82674)	
研究分担者	岩崎 正則  (Iwasaki Msahori)  (80584614)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長     (82674)	

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