

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10229

研究課題名（和文）媒介モデルから口腔と全身の健康の関心の性差の解明を目指す研究

研究課題名（英文）Exploring gender difference in the association between oral and systemic health by the mediation analysis

研究代表者

古田 美智子（Furuta, Michiko）

九州大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：20509591

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）：本研究では、インスリン抵抗性に関連するレチノール結合タンパク質（retinol binding protein-4, RBP4）の血清中濃度を測定し、肥満と歯周病の関連の性差にRBP4が影響しているかを調べることを目的としたが、肥満 RBP4 歯周病の関連性が認められなかった。一方、因果媒介分析を行った結果、肥満 高感度CRP 歯周病の関連性が女性で認められた。この関連性では、直接効果はなく、間接効果が認められ、その媒介割合は47.8%であった。本研究でのRBP4の結果を考慮すると、肥満と歯周病の関連性にインスリン抵抗性が媒介しておらず、女性においては炎症状態が媒介していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科疾患の性差に着目している研究は未だ少なく、本研究で口腔と全身の健康の関心の性差を引き起こす「鍵因子」としてインスリン抵抗性ではなく、炎症が関与していることを見出した。この研究結果は歯科疾患の性差の原因を究明する一助となりうる。また、本研究の結果では、男性では肥満と歯周病の関連性は認められなかったが、女性の場合は肥満を防止することによって、全身の炎症状態を抑えることができ、歯周組織状態を良好に保つ可能性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to determine serum levels of retinol binding protein-4 (RBP4), which is related to insulin resistance, and to investigate whether RBP4 influenced sex differences in the association between obesity and periodontal disease. However, no association between obesity RBP4 periodontal disease was observed. On the other hand, causal mediation analysis showed an association between obesity high-sensitivity CRP periodontal disease in women. In this association, there was no direct effect and an indirect effect was found, with a mediation rate of 47.8%. Considering the results for RBP4 in the present study, it is suggested that the association between obesity and periodontal disease is mediated by inflammatory status, but not by insulin resistance in women.

研究分野：予防歯科学

キーワード：歯科疾患 性差 歯周病

1. 研究開始当初の背景

性別によって罹患しやすい疾患や重症化する割合が異なることはよく知られている。生活習慣病に罹患している者の割合は男性のほうが高く[1]、歯科疾患の罹患率においても男女差は報告されている。口腔の健康状態の性差として、歯周病は女性よりも男性が罹患する傾向がある[2]。また10年間の歯の喪失状況を調べた結果、4歯以上喪失した者は男性で24.3%、女性は15.8%で性差が認められた。歯の喪失状況とリスク因子の関連性を評価すると、男性では喫煙が関連していたが、女性は肥満や糖尿病の有病率が低いにも関わらず、女性では肥満と糖尿病が関連していた。つまり男性に比べ、女性は全身状態が口腔状態に影響しやすいことが考えられる。

肥満の体型指標であるウエスト・ヒップ比 (waist hip ratio, WHR) と歯周状態の関連に性差があることが最近報告された[3]。媒介分析の結果では、女性では C-reactive protein (CRP) が介在した関係が認められず、WHR と歯周状態の関連には HbA1c が介在していた。一方、男性では HbA1c の関与が認められなかった。これは、女性において肥満と歯周状態の関連には、炎症よりも糖代謝異常が関与する可能性を示唆している。この研究は横断研究で因果関係は不明である。

肥満が進行すると脂肪組織では、脂肪細胞の肥大化やマクロファージの浸潤などが生じ、アディポカインの産生バランスが破綻することで慢性炎症が惹起され、代謝異常が生じると考えられている[4]。炎症性のアディポカインは、Tumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin-6 (IL-6) などが挙げられ、これらはインスリン抵抗性も誘導する。アディポカインの中でも、血清レチノール結合タンパク質 (retinol binding protein-4, RBP4) は特にインスリン抵抗性に関与する因子であることが分かっている[5]。

RBP4 は、肝細胞から分泌されるビタミン A 輸送タンパク質として知られていたが、近年、脂肪細胞からも分泌され、インスリン感受性の制御に重要な役割を担っていることが報告された[5]。血清中の RBP4 が増加すると、肝臓における糖新生に関与する酵素の発現を誘導し、骨格筋ではインスリン伝達を低下させて糖放出を促し、糖代謝異常が生じる。

女性において歯の喪失は肥満と糖尿病が関連し、肥満と歯周病の関連には糖代謝異常が介在している可能性があることから、RBP4 が肥満と口腔状態の関連に関与していると考えられる。口腔状態と RBP4 の関係は報告されているが[6]、これまでに性差の視点から肥満、RBP4 及び口腔状態の関係性を評価しているものはない。

2. 研究の目的

本研究では、インスリン抵抗性に関与する RBP4 の血清中濃度を測定し、肥満と歯周病の関連の性差に RBP4 が影響しているかを調べることを目的とし、縦断研究で肥満→2年後の RBP4→10年後の歯周病の関連に性差が認められるかを検討した。

3. 研究の方法

対象は50~59歳の地域住民200人で、ベースラインから2年後に血液試料を採取し、また10年後に歯科健診を実施した者とした。

- ・ベースラインから10年後の口腔状態：歯科健診により、現在歯数と歯周組織状態を評価した。歯周組織検査は、米国国民健康栄養調査 (NHANES) III の方法に従い、第3大臼歯を除くすべての歯の2部位(頬側近心および中央)で、probing pocket depth (PPD) と clinical attachment level (CAL) を評価した。平均 PPD と平均 CAL は、歯1本あたりの最大 PPD または CAL を歯数で割った値として算出した。また、プロービング後に出血が認められた歯数を現在歯数で除して % bleeding of probing (%BOP) を求めた。歯周炎は2018年の分類で定義し、歯周炎は隣接していない2歯以上で臨床的アタッチメントロスが認められるか、または2歯以上で3mm以上の PPD を伴う頬側の臨床的アタッチメントロス 3mm と定義した。歯周炎のステージ分類については、1~2mm、3~4mm、5mm以上の臨床的アタッチメントロスをそれぞれステージ I、II、III と定義した。最大 PPD (I : PPD 4mm、II : PPD 5mm、III : PPD 6mm) を評価し、ステージの変更を行った。また、ステージ III と IV を区別するために、現在歯数を考慮した。歯周炎の分類は、歯周炎なし/ステージ I~II / ステージ III~IV とした。
- ・ベースラインから2年後の血漿中 RBP4 の測定：ELISA を用いて、RBP4 測定用キットにてサンドイッチ法で定量的に評価した。血清サンプルを分注して抗体プレートを作成し、一次・二次抗体分注、洗浄後、発色試薬を分注して吸光度測定を行った。
- ・肥満：身長と体重を用いて Body Mass Index (BMI) を算出した。
- ・全身の炎症状態：高感度 C-reactive protein (CRP) で評価した。
- ・インスリン抵抗性：Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) を空腹時インスリン値(μ U/mL) \times 空腹時血糖値(mg/dL) / 405 で算出した。

4. 研究成果

肥満や歯周病の有病率は女性よりも男性が高く、**RBP4** レベルも女性より男性が高かった(表 1)。ベースライン時の肥満と 2 年後の **RBP4** レベルに男女とも関連性が認められなかった。同様に、高血糖と **RBP4** レベルの関連性はなかった。

RBP4 と歯周組織状態の関連性では、男性ではベースラインから 2 年後の **RBP4** レベルが低い者では 10 年後の %**BOP** が高く、女性では **RBP4** レベルが低い者では 10 年後の平均 **CAL** が低い傾向であった(表 2)。

線形回帰モデルで、ベースラインから 10 年後の平均 **CAL** および %**BOP** を従属変数とし、2 年後の **RBP4** を独立変数として投入し、同時に肥満を含めたモデル(モデル 1)と高血糖を含めたモデル(モデル 2)を検討した。男女ともに、肥満や **RBP4** は平均 **CAL** と関連性が認められなかった(表 3)。男性において、肥満や高血糖は %**BOP** と関連はなかったが、**RBP4** が高値になると %**BOP** が低いとの関連性が認められた(表 4)。次に、媒介分析を行ったが、研究開始当初に予想していた肥満→**RBP4**→歯周病の関連性が男女ともに認められなかった。

表 1. 男女別のベースライン時の肥満、高血糖と 2 年後の **RBP4** の関連性

		RBP4				p 値
		Q1	Q2	Q3	Q4	
性別	男性	17 (34.0)	16 (32.7)	22 (44.0)	31 (62.0)	0.011
	女性	33 (66.0)	33 (67.4)	28 (56.0)	19 (38.0)	
男性 肥満	なし	11 (64.7)	10 (62.5)	15 (68.2)	21 (67.7)	0.980
	あり	6 (35.3)	6 (37.5)	7 (31.8)	10 (32.3)	
高血糖	なし	10 (58.8)	6 (37.5)	10 (45.5)	14 (45.2)	0.662
	あり	7 (41.2)	10 (62.5)	12 (54.6)	17 (54.8)	
女性 肥満	なし	24 (72.7)	26 (78.8)	21 (75.0)	13 (68.4)	0.863
	あり	9 (27.3)	7 (21.2)	7 (25.0)	6 (31.6)	
高血糖	なし	20 (60.6)	25 (75.8)	15 (53.6)	10 (52.6)	0.238
	あり	13 (39.4)	8 (24.2)	13 (46.4)	9 (47.4)	

表 2. 男女別のベースラインから 2 年後の **RBP4** と 10 年後の歯周組織状態の関連性

		RBP4				p 値
		Q1	Q2	Q3	Q4	
男性						
平均 PD		2.02±0.73	1.84±0.49	1.75±0.37	1.73±0.50	0.287
平均 CAL		2.33±0.87	2.28±0.62	1.97±0.36	2.05±0.62	0.209
歯周病ステージ						0.137
健康		5 (29.4)	6 (37.5)	12 (54.6)	11 (35.5)	
I, II		8 (47.1)	4 (25.0)	7 (31.8)	17 (54.8)	
III, IV		4 (23.5)	6 (37.5)	3 (13.6)	3 (9.7)	
BOP%		26.3±23.8	11.5±12.1	8.2±10.5	10.7±13.4	0.002
女性						
平均 PD		1.66±0.45	1.74±0.32	1.60±0.42	1.59±0.35	0.475
平均 CAL		1.84±0.55	2.04±0.39	1.73±0.47	1.74±0.36	0.032
歯周病ステージ						0.357
健康		17 (51.5)	15 (45.5)	18 (64.3)	13 (68.4)	
I, II		13 (39.4)	15 (45.5)	10 (35.7)	6 (31.6)	
III, IV		3 (9.1)	3 (9.1)	0 (0)	0 (0)	
BOP%		9.5±14.4	14.4±12.6	10.6±15.5	6.7±9.7	0.226

表 3. 男女別のベースライン時の肥満や高血糖、2年後の RBP4 と 10 年後の平均 CAL の関連性

	モデル 1			モデル 2		
	β	SE	p 値	β	SE	p 値
男性						
RBP4 (ref. Q1) Q2	-0.05	0.22	0.814	-0.11	0.22	0.627
Q3	-0.36	0.20	0.082	-0.39	0.20	0.052
Q4	-0.28	0.19	0.138	-0.32	0.19	0.090
肥満			0.837			
高血糖				0.25	0.14	0.062
女性						
RBP4 (ref. Q1) Q2	0.20	0.11	0.080	0.22	0.11	0.059
Q3	-0.11	0.12	0.322	-0.12	0.12	0.289
Q4	-0.11	0.13	0.413	-0.12	0.13	0.372
肥満			0.962			
高血糖				0.11	0.09	0.220

表 4. 男女別のベースライン時の肥満や高血糖、2年後の RBP4 と 10 年後の %BOP の関連性

	モデル 1			モデル 2		
	β	SE	p 値	β	SE	p 値
男性						
RBP4 (ref. Q1) Q2	-14.8	5.3	0.006	-15.0	5.4	0.007
Q3	-18.3	4.9	<0.001	-18.2	5.0	<0.001
Q4	-15.8	4.6	<0.001	-15.8	4.6	<0.001
肥満			0.207			
高血糖				0.4	3.3	0.901
女性						
RBP4 (ref. Q1) Q2	5.0	2.5	0.143	5.0	3.4	0.143
Q3	1.6	3.3	0.741	1.1	3.5	0.748
Q4	-2.8	3.5	0.474	-2.8	3.9	0.473
肥満			0.882			
高血糖				0.3	2.7	0.900

先行研究では、女性において肥満と歯周病の関連性が認められ、炎症や糖代謝異常がその関連性を媒介していることが検討されていた。本研究の対象者で、炎症の指標である高感度 CRP やインスリン抵抗性の指標 HOMA-IR を用い、因果媒介分析を行ったところ、肥満→高感度 CRP→歯周病の関連性が女性において認められた。この関連性では、直接効果はなく、間接効果が認められ、その媒介割合は 47.8%であった。しかし、HOMA-IR との関連性は認められなかった。本研究での RBP4 の結果も考慮すると、肥満と歯周病の関連性にインスリン抵抗性が媒介しておらず、女性においては炎症状態が媒介していることが示唆された。

表 5. 男女別の媒介分析の結果

	β	SE	p 値
男性			
(A)媒介変数:高感度 CRP			
直接効果(肥満→平均 PD)	0.097	0.057	0.090
間接効果(肥満→高感度 CRP→平均 PD)	0.019	0.012	0.143
媒介割合	-		
(B)媒介変数:インスリン抵抗			
直接効果(肥満→平均 PD)	0.080	0.063	0.201
間接効果(肥満→インスリン抵抗性→平均 PD)	0.036	0.029	0.225
媒介割合	-		
女性			
(A)媒介変数:高感度 CRP			
直接効果(肥満→平均 PD)	0.048	0.043	0.269
間接効果(肥満→高感度 CRP→平均 PD)	0.044	0.017	0.011
媒介割合	47.8%		
(B)媒介変数:インスリン抵抗			
直接効果(肥満→平均 PD)	0.070	0.044	0.111
間接効果(肥満→インスリン抵抗性→平均 PD)	0.021	0.019	0.254
媒介割合	-		

【参考文献】

- 1. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Kubo M, et al. Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence: the Hisayama study. *Stroke* 2009;40:1187-94.**
- 2. Furuta M, Shimazaki Y, Takeshita T, Shibata Y, Akifusa S, Eshima N et al. Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Clin Periodontol* 2013;40:743-52.**
- 3. Meisel P, Eremenko M, Holtfreter B, Volzke H, Kocher T. The sex paradox in the interplay between periodontitis, obesity, and serum C-reactive protein: Data from a general population. *J Periodontol* 2019;90:1365-73.**
- 4. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease *Int J Mol Sci* 2014;15:6184-223.**
- 5. Tamori Y, Sakaue H, Kasuga M. RBP4, an unexpected adipokine. *Nat Med* 2006;12:30-1.**
- 6. Kanoriya D, Pradeep AR, Mallika A, Singhal S, Garg V. Correlation of crevicular fluid and serum levels of retinol-binding protein 4 and leptin in chronic periodontitis and obesity. *Clin Oral Investig* 2017;21:2319-25.**

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nasution D.L.I., Furuta M., Li H., Zakaria M.N., Takeshita T., Peres M.A., Yamashita, Y	4. 巻 50
2. 論文標題 Longitudinal association between periodontal condition and glycaemic status in middle-aged adults: A cross-lagged panel analysis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Periodontol	6. 最初と最後の頁 1042-1050
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jcpe.13809	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 該当する

1. 著者名 Furuta M, Takeuchi K, Takeshita T, Shibata Y, Suma S, Kageyama S, Asakawa M, Shimazaki Y, Hata J, Ninomiya T, Yamashita Y.	4. 巻 93
2. 論文標題 Baseline periodontal status and modifiable risk factors are associated with tooth loss over a 10-year period: estimate of population attributable risk in a Japanese community.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 526-536
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/JPER.21-0191	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 Kusu Y, Furuta M, Takeshita T	4. 巻 10
2. 論文標題 The Association Between Periodontal Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease is Linked to Metabolic Disorders	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Oral Health Reports	6. 最初と最後の頁 146-153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s40496-023-00342-3	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 古田美智子、山下喜久
2. 発表標題 歯周組織状態と糖代謝の相互関係
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023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	山下 喜久 (Yamashita Yoshihisa) (20192403)	九州大学・歯学研究院・教授 (17102)	
研究 分担者	二宮 利治 (Ninomiya Toshiharu) (30571765)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	

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