

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390480

研究課題名(和文) 口腔領域での酸化ストレスコントロールによる加齢制御

研究課題名(英文) Anti-aging trial through oxidative stress control in oral region

研究代表者

森田 学 (Morita, Manabu)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：40157904

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,400,000円、(間接経費) 2,820,000円

研究成果の概要(和文)：酸化損傷度(酸化ストレス)を切り口に、口腔の健康状態と栄養等摂取状況との関連について明らかにすることを目的とした。全身の酸化ストレス度が高い患者においては、歯周組織破壊の増悪量は酸化ストレス度の上昇と有意に関連していた。また、3年間の観察期間中に歯周病の進行が抑えられた要因としてコーヒー摂取(1日3杯以上)が抽出された。さらに水素水摂取により歯周病の改善が認められた。

研究成果の概要(英文)：The present clinical study aimed to clarify the interrelationship between periodontal health and dietary/hydrogen-rich water intake based on the systemic oxidative stress control. In the subjects with higher oxidative stress at baseline, relationship between periodontal disease progression and oxidative stress was apparent, whereas not with lower oxidative stress. The intake of 3 cups of coffee/day or more or intake of hydrogen-rich water showed inhibitory effect on periodontal disease.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：酸化ストレス 栄養 歯周病

1. 研究開始当初の背景

歯・口腔の健康が全身へ及ぼす影響については数多く報告されている。しかし、全身への影響に関して、酸化ストレス(老化)の観点から評価した研究は国内外を通じて少ない。申請者らの教室では、臨床研究・動物実験等を通じて、歯周病が末梢血の酸化ストレス物質の濃度や血管の老化度に影響していることを確認した (J Periodontol 2008, Arch Oral Biol 2008)。しかし、歯・口腔の健康状態が老化の臨床指標と関係しているというエビデンスは横断研究による報告が主であり、コホート研究、介入研究についての知見は得られていない。

一方、健康な口腔機能が適切な栄養摂取を可能にし、コーヒー、果物、野菜等に含まれる抗酸化物質を通じて、ストレスコントロールに寄与していることも考えられる。また近年、水素水には、体内で発生した酸化ストレスを消去する作用があることが発見され、全身の抗酸化力を増加させる方法の一つとして着目されている。スポーツジムなどで広く普及してきた。さらに、ラットを用いた動物実験では、水素水の摂取による歯周病の予防効果が認められた。したがって、水素水の摂取は、ヒトの歯周組織に対しても良い効果が期待される。しかし、ヒトの歯周組織における水素水摂取の効果を検討した研究はまだない。

2. 研究の目的

老化のプロセスには「活性酸素による細胞損傷」が深く関与する。歯周病患者においては、歯周局所および全身の活性酸素量(酸化ストレス度)が増加していることから、歯周病と老化の間に疫学的な因果関係のあることが予想される。

一方、前述したごとく、抗酸化物質として、ビタミン C、ビタミン E、カロチンな

ど自然の資源に存在するものや、工業的に作製された水素水など多く存在する。

本研究では、酸化損傷度(酸化ストレス)を切り口に、口腔の健康状態および栄養等摂取状況と老化との関係について明らかにすることを目的とする。将来的には、酸化度と抗酸化力の良好なバランスをコントロールするための、保健指導法・栄養補助食の開発へと発展する可能性がある。

3. 研究の方法

(1) 酸化ストレス度(老化度)が歯周病のリスク要因に成り得るか否かの検討

対象: 岡山大学病院予防歯科で歯周治療を受けたメンテナンス期患者 81 名を対象に 5 年間の後ろ向きコホート調査を実施した。観察期間中 26 名は転居、7 名は医学的な問題、3 名はデータの欠損があり、最終的に 45 名を分析対象とした。

方法: 観察期間中と終了時に酸化ストレス度(血清 ROM 値: ヒドロペルオキシド濃度)、歯周ポケット深さ(PPD)、アタッチメントレベル(CAL)、プロービング時出血(BOP%)、プラーク指数(PCR%)を測定した。

統計処理: 観察開始時の ROM 値(酸化ストレス度)で 2 群(カットオフ値 380CARR U)に分類した場合の、口腔内指標の変化を比較した。

(2) 食生活(コーヒー摂取)と歯周病の重症度との関連

対象: 歯周病のメンテナンスを目的に、岡山大学病院予防歯科診療室を 2010 年以降定期的に来院している外来患者 155 名を対象とした。

そのうち 42 名は全身疾患(糖尿病、脂質代謝異常症)を有している者、および喫煙者であったため、その後の分析から除外した。また、16 名は、フォローアップから脱

落、新たな歯科治療の追加、入院などによりその後の分析から除外した。その結果、97名の患者が最終分析対象となった。

方法：調査項目は、基本情報（年齢、性別、身長、体重）、口腔内の状態（歯周ポケット深さ（PPD）、アタッチメントレベル（CAL）、プラーク付着状態（PCR%）飲酒習慣および食生活習慣（野菜、果実、緑茶、コーヒー摂取）であった。

統計処理：コーヒーには抗酸化物質が含まれていることから、1日にコーヒーを2杯以下摂取する群と3杯以上摂取する群に分けた。そしてこの2群間で、観察期間中の歯周病進行の程度を比較した。

（3）水素水摂取による歯周病への影響

対象：歯学部学生13名を対照群（水素水非摂取群、6名）と実験群（水素水摂取群7名）の2群に分けた。実験群は、炭酸飲料用のペットボトルと水素発生カプセル（ドクター・水素水[®]、フレンジア、東京）を無償で手渡し、水素水の作製方法を説明した上で1日1L(500ml×2回)飲むように指示した。

方法：初診時（0日目）にブラッシング指導を行い（スケーリング、ルートプレーニングは行わない）、14、28日目に歯周基本治療（スケーリング、ルートプレーニング、ブラッシング指導）を行い、初診時（0日目）と初診時から14日目（2W）、28日目（1M）および56日目（2M）に血液の採取と口腔内の状態を評価した。

また、初診時、14日後、28日後および56日後の計4回末梢血管から採血を行った。血液から血清を分離し、酸化ストレス度に関する指標としてd-ROMsと抗酸化力に関する指標としてOXY吸着（次亜塩素酸に対する酸化消去能力）を測定した。また、d-ROMsとOXY吸着からOxidative-Indexを

算出した。

口腔内の指標として、咀嚼・咬合に機能している歯の総数、アタッチメントレベル（CAL）、歯周ポケット深さ（PPD）、プロービング時出血（BOP）を計測した。歯垢付着評価は、Quigley & Hein Plaque indexの変法（Tureskyの変法）を用いた。

統計処理

対照群と実験群において、PD、AL、BOP、PI、d-ROMsにおいて個人の変化量=[(0日の測定値)-(14、28、56日目の測定値)]を求めて比較した。

なお、これらの研究はすべて岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理審査委員会の承認を得て行われた。

4．研究成果

（1）酸化ストレス度が歯周病のリスク要因に成り得るか否かの検討

表1に観察開始時のROM値（酸化ストレス度）で2群（カットオフ値380CARRU）に分類した場合の、口腔内指標の平均値を示す。現在歯数と平均CALについて、2群間で有意な差が認められた。

	Plasma ROM Level (CARR U)	
	≤380 (N=23)	>380 (N=22)
男/女	3/20	1/21
年齢	57.6 ± 9.4	60.1 ± 11.0
現在歯数	26.7 ± 3.0*	23.2 ± 5.0
PPD (mm)	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.4
CAL (mm)	2.1 ± 0.4	3.0 ± 1.4*
7 mm 以上 CAL の歯	0.4 ± 0.6	2.1 ± 4.0
BOP (%)	4.9 ± 4.3	4.2 ± 3.9
PCR (%)	17.0 ± 13.9	15.1 ± 13.2

表1 ROM値で分類した2群間の比較

*：他の群より有意に多い(p<0.05)

表 2 は、酸化ストレス度が低い患者(n=23)の場合における CAL 変化量と相関の有る指標について多変量解析した結果を示す。酸化ストレス度が高い患者(n=22)においては、CAL の変化量 (増悪量) は、BOP% の変化量、PCR% の変化量、ROM 値の変化量と有意に関連していた。

表 2 酸化ストレス度が低い患者(n=23)の場合における CAL 変化量と相関のある指標

Variables	B	β	P 値
切片	0.044	-	0.391
Δ BOP (%)	0.013	0.349	0.045
Δ PCR (%)	0.006	0.409	0.019
Δ ROM (CARR U)	0.002	0.416	0.014

(2) 食生活 (コーヒー摂取) と歯周病の重症度との関連

表 3 に一日のコーヒー摂取量別 (1 日 2 杯以下と 1 日 3 杯以上) に分けた場合の、ベースライン時における各指標を示す。2 群間ですべての項目で有意な差は認められなかった。

表 3 コーヒー摂取量別の各指標

	1 日コーヒー摂取	
	1 日 2 杯以下 n=77	1 日 3 杯以上 n=20
年齢	63.3±11.7	63.4± 8.3
性別 (男/女)	24/53	9/11
BMI	21.9± 3.2	22.2± 2.0
現在歯数	25.6± 3.0	25.6± 3.2
PPD	1.9± 0.3	1.8± 0.3
CAL	2.5± 0.6	2.3± 0.4
BOP%	5.3± 5.7	3.1± 3.8
PCR%	24.3±14.9	19. 8±15.1

性別以外は平均値±標準偏差

観察期間中に歯周病の進行が認められた者 (歯周病進行群) を「3mm 以上のアタッチメントレベルの喪失が認められた部位が 1 箇所以上ある者」または「歯周病が原因で 1 歯以上の歯を喪失した者」と定義した。各指標について歯周病進行群が、それ以外の群 (対照群) に対するオッズ比を求め、有意な関連が認められた指標だけを抽出した。その後、抽出された指標で調整したオッズを算出した。その結果を表 4 に示す。

表 4 歯周病進行に関するオッズ比

		OR	95% 信頼区間
性別	男性	1.00	
	女性	0.88	0.61-1.28
年齢	54 歳以下	1.00	
	55-74 歳	1.10	0.64-1.86
	75 歳以上	1.89	1.04-3.43
野菜摂取	毎日以下	1.00	
	毎日	1.40	0.97-2.02
コーヒー 摂取	1 日 2 杯 以下	1.00	
	1 日 3 杯 以上	0.53	0.29-1.00
7mm 以上 CAL	無い	1.00	
	有る	2.04	1.41-2.95
PCR%	20%未満	1.00	
	20%以上	1.13	0.79-1.61

歯周病進行と有意な関連 (オッズ比の 95%信頼区間が 1 を含まないもの) は、年齢 (75 歳以上、PR=1.89) コーヒー摂取 (1 日 3 杯以上、OR=0.53) およびベースライン 7mm 以上 CAL の歯がある (OR=2.04) であった。すなわち、1 日 3 杯以上コーヒーを摂取するものは、歯周病進行するリスクが有意に低いことが示された (表 4)。

(3) 水素水摂取による歯周病への影響

図 1 に各臨床指標の改善 (変化量) を示す。PPD、CAL 共に水素水群は 2 週(2W)、

1M(1ヶ月)、2M(2ヶ月)の診査時期において改善傾向を示していた。しかし、対照群では著明な改善は認められなかった。

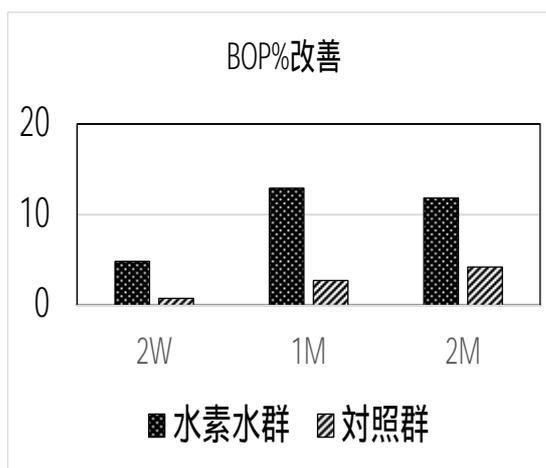
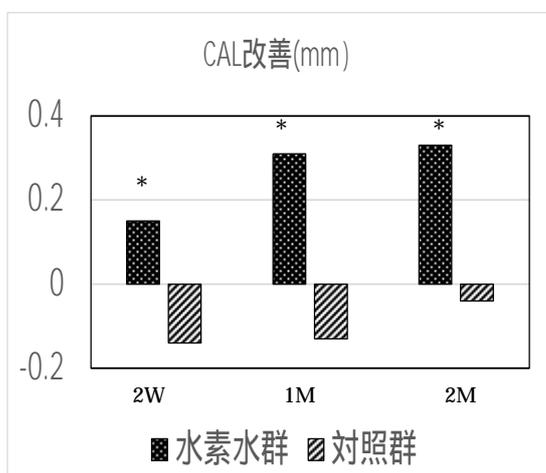
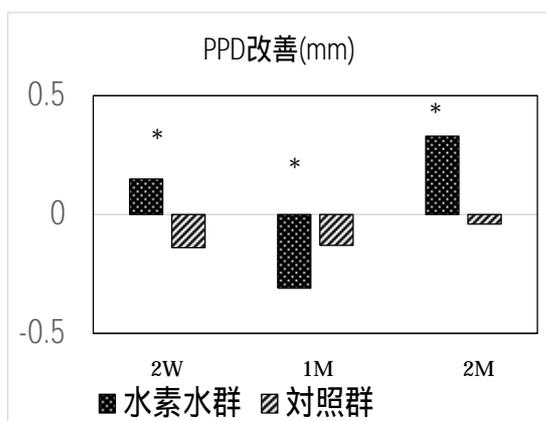


図1 歯周病指標の比較
Y軸の値が大きいほど変化(改善傾向)が高い。
*: 対照群よりも有意に高い

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1件)

Tatsuya Machida, Takaaki Tomofuji,

Daisuke Ekuni, Mayu Yamane, Toshiki

Yoneda, Yuya Kawabata, Kota Kataoka,

Naofumi Tamaki, Manabu Morita:

Longitudinal relationship between plasma reactive oxygen metabolites and periodontal condition in the maintenance phase of periodontal treatment, Disease Marker (in press), (査読有り)

6. 研究組織

(1)研究代表者

森田 学 (MORITA MANABU)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号: 40157904

(2)研究分担者

友藤 孝明 (TOMOFUJI TAKAAKI)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号: 80335629

玉木 直文 (TAMAKI NAOFUMI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部(歯学系)・准教授

研究者番号: 20335615

江國 大輔 (EKUNI DAISUKE)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号: 70346443

兼平 孝 (KANEHIRA TAKASHI)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号: 90194935

