

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：43905

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23593079

研究課題名(和文) 歯周病とニコチン代謝能関連遺伝子多型との関連に関する研究

研究課題名(英文) Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking behaviors and periodontal disease

研究代表者

稲垣 幸司 (INAGAKI, KOJI)

愛知学院大学短期大学部・歯科衛生学科・教授

研究者番号：50211058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円、(間接経費) 1,110,000円

研究成果の概要(和文)：歯科医療系学部学生と薬学部学生の喫煙状況は、非喫煙者89%、前喫煙者3%、喫煙者8%、家庭、同居者からの受動喫煙35%であった。また、歯周病症状の自覚は、歯肉出血37%、歯肉腫脹21%で、歯間部清掃用具の使用は29%であった。喫煙学生が禁煙するタバコの価格は、500円が30%、喫煙する異性は好ましくないが68%と最も多かった。KTSND得点は、非喫煙者と前喫煙者はほぼ同じで、喫煙者がやや高く、男女別では男子で高く、受動喫煙のある非喫煙学生で高くなった。また、喫煙歯周炎群において、CYP2A6遺伝子の多型解析結果と歯周病態との間に、有意な関連性はみられなかった。

研究成果の概要(英文)：The sample comprised 89% non-smokers, 3% ex-smokers, and 8% smokers. Also, 35% of students responded that they inhaled secondhand smoke at home. Thirty-seven percent of students had signs of gingival bleeding, while 21% had signs of swelling. The frequency of interdental device use was 29%. Also, 30% of all smoking students thought that a price of 500 yen for cigarettes would deter smoking, while 68% of students said they disliked students who smoked. The Kano Test for Social Nicotine Dependence (KTSND) scores in smokers were higher than those of non-smokers and ex-smokers. In addition, male students demonstrated higher KTSND scores than did female students. KTSND scores for non-smoking students exposed to secondhand smoke were higher than those not exposed to secondhand smoke. We did not find any relationship between CYP2A6 genetic polymorphisms and periodontal conditions among chronic periodontitis patients with smoking.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療系歯学

キーワード：喫煙 社会的ニコチン依存度 歯周病 ニコチン代謝能 受動喫煙

科学研究費助成事業 研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

(1) 歯周病の2大危険因子は、喫煙と糖尿病であり、喫煙は最も影響の強いリスクであることが認知されている。喫煙は、歯周組織における宿主の応答、あるいは治癒機転に不利な影響を及ぼすと考えられている。すなわち、一酸化炭素やニコチンなどによる免疫能、微小循環系、好中球機能、サイトカイン産生などへの影響により、喫煙者では、歯周組織の破壊が進行し（歯肉炎症は軽度であるがアタッチメントロスや歯槽骨吸収が重度である）、歯周治療への反応性の悪さや歯周外科治療の予後への悪影響が報告されている。Tomar & Asma (2000年)は、独立した疾患として、「喫煙性歯周炎 (smoking-attributable periodontitis)」と呼称し、日本歯周病学会 (2007年)では、「喫煙関連歯周炎 (periodontitis associated with smoking)」と診断される。一方、禁煙により、歯周病を予防し、進行した歯周炎の歯周治療の予知性を高め、歯の喪失が抑えられる効果についても明らかにされてきている。

(2) 本研究で、適用する心理的ニコチン依存度を評価する加濃式社会的ニコチン依存度質問票 (The Kano Test for Social Nicotine Dependence, KTSND) は、喫煙者・非喫煙者の心理的依存 (社会的な刷り込みなどによる誤った認識) を評価する新しい質問票である。すなわち、KTSNDは、10問の設問からなり、30点満点 (規準範囲: 9点以下) で、喫煙に対する誤った思い込み (認知の歪み) のうち、「効用の過大評価 (正当化・害の否定)」と「嗜好・文化性の主張 (美化・合理化)」が簡便かつ客観的に評価できる。なお、KTSNDの信頼性・妥当性については、労働者666名のデータを用いた我々の解析結果で確認している。従来、身体的ニコチン依存に対しては、Fagerström Tolerance Questionnaire (FTQ, 1978年) やその改訂版である Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND, 1991年) が広く用いられ、ニコチン代替療法の適応や使用量の参考とされてきた。しかし、心理的ニコチン依存度をあらゆる適切なツールがないことから、客観的に評価することが困難であった。したがって、心理的ニコチン依存度を的確に判定する KTSND は、喫煙者だけでなく、前喫煙者や非喫煙者に対する認知の歪みを同時に評価できることから、たいへん有用である。これまで数々の報告があるものの、歯科系学部や薬学部学生を対象とした報告は少ないため、早急にエビデンスを構築する必要がある。

(3) 喫煙により肺から吸収されたニコチンのほとんどは肝臓においてコチニンへと代謝され、コチニンはさらに酸化されて主代謝物である 3'-水酸化コチニンへと代謝される。この2つの代謝経路にはチトクロム P450 の

一分子種である CYP2A6 が関与することが明らかになっている。ヒトにおけるニコチンの代謝能には大きな個体差が存在し、CYP2A6 遺伝子の遺伝子多型によりその酵素活性が低下あるいは欠損することが報告されている。多くの CYP2A6 遺伝子多型の中で、日本人には特に CYP2A6*4 遺伝子多型の出現頻度が約 20% と高いことがわかっている。しかし、CYP2A6 と歯周病との関係に関する報告はみられない。

2. 研究の目的

(1) 心理的ニコチン依存度を的確に判定する KTSND は、喫煙者だけでなく、前喫煙者や非喫煙者に対する認知の歪みを同時に評価できることから、たいへん有用である。しかし、歯学部、薬学部、歯科衛生学科、歯科技工専門学校の学生を対象とした報告は少ない。そこで、本研究では、歯科医療系の学生、すなわち、歯学部と歯科衛生学科学生および薬学部と歯科技工専門学校学生に対して、KTSND を含めた自記式記名質問票調査を行う。

(2) 日本人に高頻度で認められる CYP2A6 遺伝子全欠損型を選択し PCR-RFLP 法を用いて解析を行い、喫煙や受動喫煙に関連する歯周病と CYP2A6 遺伝子多型の関連性を確認する。

3. 研究の方法

(1) 歯学部と歯科衛生学科学生および薬学部と歯科技工専門学校学生に対して、KTSND を含めた自記式記名質問票調査を実施する。

(2) 調査項目は、喫煙状況 (喫煙者には禁煙歴、禁煙ステージ、禁煙支援の希望)、家族や同居者の喫煙 (受動喫煙) の有無、KTSND、タバコの価格、三次喫煙についての知識の有無、歯周病症状の自覚、口腔清掃習慣、喫煙する異性に対する意見などである。

(3) 歯周病の検査・診断

口腔内所見、う蝕、修復物・補綴物の状態、さらに、歯周病所見を精密に検査し診断した。なお、歯周組織の検査は、15mm の歯周プローブ (UNC15, Hu-Friedy®, USA) を使用し、第3大臼歯を除く全歯を6点法でプロービングデプス (PD)、アタッチメントレベル (AL)、プロービング時の歯肉出血 (BOP) を測定した。以上の検査結果から、2007年日本歯周病学会の診断基準に準じて診断した。被験者から研究協力を得るため、文書および口頭にて十分説明を行い、インフォームドコンセントを徹底した。また、同意は文書で得た。

(4) サンプルの採取

頬粘膜より擦過したサンプルから、ゲノム DNA の抽出を行った。サンプル採取直後から、

サンプルに被験者個人情報と関係のない連結可能サンプル符号を付け、個人情報と切り離して管理した。ゲノム DNA の抽出・濃度の測定・調整ゲノム DNA 抽出にはキットを用いた。抽出後、吸光度計にて濃度測定し、最適濃度に調整した。また、PCR 実施まで 4°C の研究室備え付けの鍵付き保管庫にて保存した。

(6) PCR-RFLP 法

8S プライマー (5'-CACCGAAGTGTACCCTATGCTG-3')、R2 プライマー (5'-AAAATGGGCATGAACGCC-3') を用いてゲノム DNA の増幅を行った。得られた PCR 産物を制限酵素 (Eco81 I と I と Acc II) にて処理し、2%アガロースゲルを用いて電気泳動した。得られたバンドパターンの違いから、CYP2A6*4 遺伝子多型の同定を行った。

(7) 歯周病所見と CYP2A6 遺伝子の多型解析との関連性に関する解析

CYP2A6 遺伝子の多型解析結果と歯周病態との関連性を検証した。

4. 研究成果

(1) 質問票は、1,977 名から回収し、喫煙歴と KTSND に記入漏れのない有効回答は、1,777 名 (89.9%) であった。有効回答の性別は、男子 851 名、女子 918 名、性別記載なし 8 名で、年齢は 18 歳から 42 歳、平均 20.7 ± 2.6 歳であった。喫煙状況は、非喫煙者 1,584 名 (89%)、前喫煙者 60 名 (3%)、喫煙者 133 名 (8%) となった。

(2) 歯周病症状の自覚は、歯肉出血 37%、歯肉腫脹 21% で、歯間部清掃用具の使用は、29% であった。喫煙学生が禁煙するタバコの価格は、500 円が 30%、喫煙する異性は好ましくないが 68% と最も多かった。

(3) KTSND 得点は、短期大学部が最も低く、歯学部、薬学部、歯科技工専門学校の順に高くなり ($p < 0.01$)、全体では 11.2 ± 6.1 であった。喫煙状況別の KTSND 得点は、非喫煙者と前喫煙者はほぼ同じで、喫煙者がやや高くなった。

(4) 非喫煙者の KTSND 得点は、短期大学部、歯科技工専門学校、薬学部、歯学部の順で高くなり ($p < 0.01$)、全体では、11.1 ± 5.9 であった。一方、前喫煙者の KTSND 得点は、短期大学部、薬学部、歯学部、歯科技工専門学校の順に高くなり、全体では 11.3 ± 6.7 であった。喫煙者の KTSND 得点は、短期大学部、歯学部、薬学部、歯科技工専門学校の順で高くなり、全体では 12.4 ± 6.9 であった。

(5) 男子学生の KTSND 得点は、薬学部、

歯学部、歯科技工専門学校の順に高くなり、全体では 11.7 ± 6.2 であった。一方、女子学生の KTSND 得点は、短期大学部、薬学部、歯科技工専門学校、歯学部の順に高くなり ($p < 0.05$)、全体では 10.7 ± 5.9 であった。なお、男女別の KTSND 得点は、全体では男子学生に比べ、女子学生が低くなり ($p < 0.01$)、学部別では、薬学部だけが男子学生に比べ、女子学生が有意に低くなった ($p < 0.05$)。

(6) 非喫煙学生における男女別の比較では、非喫煙男子学生の KTSND 得点は、歯科技工専門学校、薬学部、歯学部でほぼ同じで、全体では 11.6 ± 6.1 であった。一方、非喫煙女子学生の KTSND 得点は、歯科技工専門学校、短期大学部、薬学部、歯学部の順に高くなり、全体では 10.7 ± 5.8 であった。なお、男女別の KTSND 得点は、全体では男子学生に比べ、女子学生が低くなった ($p < 0.01$)。

(7) 家族・同居者の喫煙 (受動喫煙) の有無による比較では、受動喫煙なし群の KTSND 得点は、短期大学部、薬学部、歯学部、歯科技工専門学校の順に高くなり ($p < 0.01$)、全体では 11.0 ± 6.0 (1,021 名) であった。一方、受動喫煙あり群の KTSND 得点は、薬学部、短期大学部、歯科技工専門学校、歯学部の順に高くなり ($p < 0.01$)、全体では 11.3 ± 6.1 (558 名) となった。

(8) 非喫煙学生の受動喫煙の有無による比較では、受動喫煙なし群の KTSND 得点は、短期大学部、歯科技工専門学校、薬学部、歯学部の順に高くなり、全体では 10.9 ± 5.9 (944 名) であった。一方、受動喫煙あり群の KTSND 得点は、歯科技工専門学校、薬学部、短期大学部、歯学部の順に高くなり、全体では 11.2 ± 5.9 (470 名) であった。すなわち、受動喫煙の有無別の KTSND 得点は、受動喫煙なし群が、受動喫煙あり群に比べ低くなり、すべての学部においても、同様に有意な差異となった ($p < 0.05$)。

(9) 同意の得られた喫煙歯周炎群は、93 名 (男性 76 名、女性 17 名、48.5 ± 11.9 歳、29 歳~72 歳) で、体格指数 BMI 22.7 ± 2.7、1 日の喫煙本数 23.2 ± 13.9 本、ブリンクマン指数 655.1 ± 523.0 であった。

(10) 喫煙歯周炎群の現在歯数は、24.8 ± 3.5 で、歯周病所見は、PD 平均 3.6 ± 1.1mm、PD4mm 以上率 38.5 ± 26.3%、PD7mm 以上率 8.8 ± 12.6%、AL 平均 4.3 ± 1.5mm、AL4mm 以上率 53.0 ± 28.9%、AL7mm 以上率 16.3 ± 12.6%、BOP 38.0 ± 26.2% であった。

(11) CYP2A6 遺伝子の多型解析結果と歯周病態との間に、有意な関連性はみられなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計9件)

1. Kamei H、Ishihara Y, 12 others、
Interleukin-1 receptor gene variants are associated with aggressive periodontitis in the Japanese, Arch Oral Biol, 査読有、Vol. 59, No. 7, 2014, pp. 756-763、
doi:10.1016/j.archoralbio.2014.04.006. Epub 2014 Apr 20.
 2. 生井エリナ、稲垣幸司、他12名、小学5、6年生の喫煙、受動喫煙に対する意識や脱タバコ講義の効果に関する研究、日衛学誌、査読有、Vol. 7, No. 2, 2013, pp. 30-41
 3. 稲垣幸司、佐藤厚子、他8名、歯科医療系学生と薬学部学生の喫煙状況、歯周病所見および社会的ニコチン依存度に関する調査、日衛教育誌、査読有、Vol. 4, No. 1, 2013, pp. 25-34
 4. 三辺正人、高野聡美、原井一雄、稲垣幸司、他21名、重度歯周炎患者の歯周治療の予後に影響を及ぼす患者レベルのリスク因子分析、日歯周誌、査読有、Vol. 55, No. 2, 2013, pp. 170-182
 5. Katagiri S、Inagaki K、12番目、他22名、Effect of glycemic control on periodontitis in type 2 diabetic patients with periodontal disease, J Diabetes Invest, 査読有、Vol. 4, No. 3, 2013, pp. 320-325、
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997922>
 6. Morita I、Inagaki K、8 others et al、Relationship between periodontal status and levels of glycosylated hemoglobin., J Dent Res, 査読有、Vol. 91, No. 2, 2012, pp. 161-166、
doi: 10.1177/0022034511431583.
 7. Nomura Y、Inagaki K、8th 10 others、Salivary biomarkers for predicting the progression of chronic periodontitis, Arch Oral Biol, 査読有、Vol. 57, No. 4, 2012, pp. 413-420、
doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.09.011.
 8. 伊藤 恒、磯村 毅、稲垣幸司、他2名、パーキンソン病患者の喫煙状況と社会的ニコチン依存度、禁煙会誌、査読有、Vol. 7, No. 5, 2012, pp. 131-133
 9. 森田 学、稲垣幸司、他7名、生涯を通じての歯周病対策—セルフケア、プロフェッショナルケア、コミュニティケア—、日歯周誌、査読有、Vol. 54, No. 4, 2012, pp. 352-374
- [学会発表] (計8件)
1. Inagaki K、Kamei H、13 others、Smoking-related cognition, secondhand smoke exposure, the awareness of smoking and the effects of anti-smoking education for fifth and sixth grade elementary school children. The 10th Meeting of Asia Pacific Conference on Tobacco or Health 2013 (Aug 21, 2013, Makuhari, Japan)
 2. 佐藤恵子、稲垣幸司、他11名、妊婦の口

腔、喫煙、受動喫煙の状況とその意識および脱タバコ講義の効果に関する研究、第6回愛知県歯科衛生士会学術大会 (2013年2月19日、名古屋)

3. Inagaki K、Interrelationships between systemic osteoporosis and periodontal disease: association and mechanisms. Molecular Science in Oral-Systemic Medicine - Winter Seminar - (Feb 3, 2013, Tokyo)
4. Inagaki K、5 others、Attitude to tobacco control policy and social nicotine dependence among Japanese Periodontists, The 98th Annual Meeting of the American Academy of Periodontology, (Sep 29, 2012, Los Angeles, USA)
5. Sfeatcu R, Hanganu SC, Dumitrache MA、Inagaki K、Didilescu AC、Social nicotine dependence and periodontal condition: a study of two groups of Romanian dental students、The 5th International Meeting: Methodological Issues in Oral Health Research (April 12, 2012 Graz, Austria)
6. 稲垣幸司、他6名、思春期後期女子学生の喫煙やギャンブルに対する意識、第6回日本禁煙学会 (2012年4月8日、仙台)
7. 伊藤 恒、磯村 毅、稲垣幸司、他2名、パーキンソン病患者の喫煙状況、第6回日本禁煙学会 (2012年4月8日、仙台)
8. 北田雅子、稲垣幸司、5番目、他4名、文系総合大学生の追跡調査による喫煙開始に関連する因子の検討：加濃式社会的ニコチン依存度との関連、第6回日本禁煙学会 (2012年4月8日、仙台)

[図書] (計2件)

1. 稲垣幸司、高阪利美、医歯薬出版、歯科衛生士のための禁煙支援ガイドブック、2013、10-13, 39-45
2. 稲垣幸司、クインテッセンス出版、歯科から発信！あなたにもできる禁煙支援、2012

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲垣 幸司 (INAGAKI, Koji)

愛知学院大学短期大学部・歯科衛生学科・教授

研究者番号：50211048

(2) 研究分担者

亀井 英彦 (KAMEI, Hidehiko)

愛知学院大学・歯学部・講師

研究者番号：50421243

(3) 研究分担者

森田 一三 (MORITA, Ichizo)

愛知学院大学・歯学部・講師

研究者番号：50301635