

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06384

研究課題名（和文）唾液中の炎症性バイオマーカーと動脈硬化リスク因子との関連

研究課題名（英文）The relationship between salivary inflammatory cytokines and risk factors for atherosclerosis

研究代表者

高阪 貴之（Kosaka, Takayuki）

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：40755360

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：都市部一般住民を対象に、国立循環器病研究センターにおいて、基本健診ならびに歯科検診を行い、以下のような関連を見出した。

1．唾液中炎症性バイオマーカーと動脈硬化性疾患との関連についての縦断的解析の基礎資料を得た。2．唾液中の歯周病関連細菌の重積は脂質異常と関連していた。3．残存する咬合支持域によって、咀嚼能率に影響を及ぼす因子は変化した。4．咀嚼能率の時系列変化に影響を及ぼす因子が明らかになった。

研究成果の概要（英文）：This study assessed the relationship between oral health and general health in a Japanese urban population. Below results were found; 1. We got basic data for longitudinal analysis about the relationship between salivary inflammatory cytokines and arteriosclerotic disease. 2. Prevalence of periodontal bacteria with its total burden related to serum lipid profile. 3. The impact of factors influencing masticatory performance varied among different occlusal support areas. 4. We found several factors related to long term changes of masticatory performance.

研究分野：医歯薬学

キーワード：唾液 歯周病 動脈硬化 咀嚼能率 疫学

1. 研究開始当初の背景

これまで、動脈硬化性疾患の危険因子の一つとして、血中の炎症性バイオマーカーが注目されてきた。血中の炎症性バイオマーカーの中でも、TNF- α や IL-6、PGE2 と動脈硬化との関連については過去の研究より報告されており、動脈硬化性疾患の発症機序である血管内皮炎症細胞浸潤においては、炎症性バイオマーカーの発現亢進が重要な働きをしていると考えられている (Guarneri et al. Hypertens Res 2013)(Belouqui et al. Eur Heart J 2005)。

一方で慢性炎症としての歯周病は単に口腔内の病変にとどまらず、全身に影響を及ぼす可能性が示唆されており、その中でも動脈硬化性疾患との関連については数多く報告されてきた (Behakar et al. Am Heart J 2007) (Lopez-Jornet et al. J Periodontol 2012)。歯周病は、欧米成人の約 50%(Hugoson et al. J Clin Periodontol 2008)、日本成人においても約 50% (平成 23 年歯科疾患実態調査) が罹患しており、人口の高齢化と口腔健康への関心の高まりを背景とした現在、歯数の増加に伴い、60 歳以上の 4mm 以上の歯周ポケットを有する者の割合は増加する傾向にある。歯周病の検査方法としては、これまで歯周ポケットもしくはクリニカルアタッチメントロス (CAL) の測定が現在まで一般的に広く用いられてきた。しかし近年では、歯周組織の炎症状態を反映する臨床的指標として、唾液中の炎症性バイオマーカーが有用であると数々の文献で報告されており (Sexton et al. J Clin Periodontol 2011)(Yoon et al. J Clin Periodontol 2012)、サンプルを無痛下で簡便に採取できることから、歯科臨床に適した新しい歯周病検査法として注目されている。しかしながら、唾液中の炎症性バイオマーカーと動脈硬化との関連について述べた報告はほとんどない。

申請者の所属する教室では、平成 20 年より国立循環器病研究センターにおいて循環器疾患コホート研究参加者を対象に動脈硬化と唾液中の炎症性サイトカインとの関係について調査し、これまで約 1080 名の健診を行ってきた。その横断解析から、唾液中の IL-6 および TNF- α 濃度が上昇すると歯周病が悪化し、且つ IMT が増加するという興味深い結果が得られ、唾液中の IL-6 および TNF- α は歯周病の臨床的指標 であるだけでなく、新たなリスクマーカーになり得ることが示唆された (Kosaka et al. Atherosclerosis 2014)。

2. 研究の目的

循環器疾患コホートである吹田研究基本健診受診者 6,485 名のうち、平成 20~24 年に初回歯科検診を受けた約 2,000 名に対して、4 年以上の間隔を置いて再評価を行い、以下の横断あるいは縦断的解析を行う。

(1) 唾液中炎症性バイオマーカーと動脈硬

化性疾患との関連についての縦断的解析

(2) 唾液中歯周病関連細菌と脂質異常症との関連についての横断的解析

(3) 咀嚼能率に関連する因子についての横断的解析

(4) 咀嚼能率の時系列変化に影響を及ぼす因子についての縦断的解析

3. 研究の方法

(1) 健診の対象：すでに平成 20-24 年に国立循環器病研究センター予防健診部において歯科検診を受診した吹田研究基本健診参加者の中で初回歯科検診から 4 年以上経過し、文書により同意を得た者に対して研究期間中に再評価を行うとともに、初回歯科検診も継続し、ベースライン調査者数の増加を図った。平成 27-28 年度内に歯科検診再評価者は 461 名であり、初回歯科検診は 56 名であった。

(2) 医科的健診項目

生活習慣に関する問診(飲酒、喫煙、運動、睡眠、食習慣)

既往歴

血液検査(血清脂質、血糖、肝機能、腎機能、尿酸)

生理機能(血圧、心電図、脳波伝播速度)

身体計測(身長、体重)

頸動脈エコー、糖負荷検査

(3) 歯科的検診項目

歯と咬合に関する項目(DMFT Index、Eichner's Index、義歯の有無)

歯周病に関する項目(Community Periodontal Index、唾液潜血反応、唾液中炎症性バイオマーカー、唾液中歯周病細菌)

口腔機能に関する項目(最大咬合力、咀嚼能率、唾液分泌速度)

4. 研究成果

(1) 唾液中炎症性バイオマーカーと動脈硬化性疾患との関連についての縦断的解析

歯科検診再評価者 60 名の唾液中炎症性バイオマーカー(LDH、AST、ALT、ALP、CRP、Hb、Tf、ALB、Lf、IL1、IL6、TNF- α 、PGE2、cortisol、AMY、CgA、SigA、TP)を解析し、動脈硬化性疾患との関連についての縦断解析の基礎資料が得られた。

(2) 唾液中歯周病関連細菌と脂質異常症との関連についての横断的解析

ベースライン時の歯科検診に参加した 385 名の唾液サンプルを Polymerase chain reaction 法により 4 菌種の歯周病菌(*P. gingivalis*、*T. denticola*、*T. forsythia*、*P. intermedia*)を検出した。検出菌種の数により対象者を 3 群(0 菌種群、1-3 菌種群、4 菌種群)に分け、各群における HDL コレステロール値、中性脂肪値、LDL コレステロール値、総コレステロール値を比較した。調整変数は年齢、性別、歯周病、BMI、糖尿病、高血圧、飲酒、喫煙、運動習慣、口腔清掃習

慣とした。その結果、菌種数の増加に伴いHDLコレステロールの平均値は有意に低下した。(0菌種群: 68.1 ± 14.9 mg/dL、1-3菌種群: 63.5 ± 16.3 mg/dL、4菌種群: 57.3 ± 13.8 mg/dL) 本研究より、唾液中の歯周病関連細菌と脂質異常との関連が認められ、歯周病と循環器疾患との関連を裏付ける基礎資料が得られた。

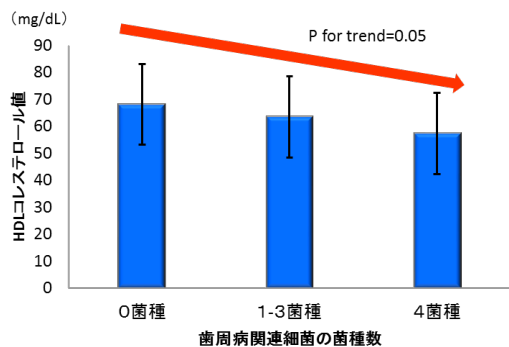


図1 . 歯周病細菌種数3群におけるHDLコレステロール値の比較

(3) 咀嚼能率に関連する因子についての横断的解析

ベースライン時の歯科検診に参加した1875名を咬合支持域でEichner A群、B群、C群の3群に分類し、各咬合支持域群において、目的変数を咀嚼能率、説明変数を年齢、性別、機能歯数、最大咬合力、唾液分泌速度、歯周状態とした重回帰分析を行った。その結果、各咬合支持域で残存する咬合支持域によって、咀嚼能率に影響を及ぼす因子は異なり、各因子の影響の度合いも変化すること、すなわち最大咬合力は各咬合支持域群で共通の因子であり、機能歯数、歯周状態はEichner A群、B群において共通の因子であるが、性別はEichner A群のみで影響することが示された(図1)。本研究より、動脈硬化性疾患のリスク因子である咀嚼能率の低下に影響を及ぼす因子が明らかになった。

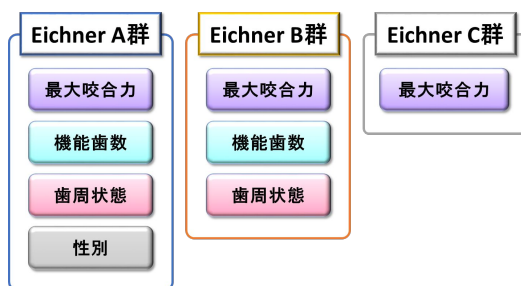


図2 . 各咬合支持域群における咀嚼能率に関連する因子

(4) 咀嚼能率の時系列変化に影響を及ぼす因子についての縦断的解析

ベースライン時ならびに再評価時(ベースライン時より4年以上経過)の歯科検診にい

れも参加した783名の歯科データを用いて、再評価時の咀嚼能率に影響する因子とそれらの度合いを検討するために、目的変数を再評価時の咀嚼能率、目的変数を性別、ベースライン時における咀嚼能率、年齢、機能歯数、最大咬合力、歯周状態、調査期間中の喪失機能歯数、最大咬合力および歯周状態の変化量とした重回帰分析を行った。重回帰分析の結果、再評価時の咀嚼能率と、ベースライン時の咀嚼能率、年齢、機能歯数、最大咬合力、歯周状態、調査期間中の喪失機能歯数、最大咬合力および歯周状態の変化量との間に有意な関連を認めた($R=0.615$)。調査期間中の変化因子の影響の強さは、機能歯数($\beta=-0.191$)、最大咬合力($\beta=-0.176$)、歯周状態($\beta=-0.102$)の順であった。本研究より、動脈硬化性疾患のリスク因子である咀嚼能率の時系列変化に影響を及ぼす因子が明らかになった。

独立変数	β	p value
ベースライン時の年齢	-0.099	0.001
性別	-0.045	0.130
ベースライン時の咀嚼能率	0.133	<0.001
ベースライン時の機能歯数	0.291	<0.001
喪失機能歯数	-0.192	<0.001
ベースライン時の最大咬合力	0.282	<0.001
最大咬合力の変化量	0.176	<0.001
ベースライン時の歯周状態	-0.079	0.029
歯周状態の変化量	-0.102	0.004

n=783, $R=0.615$; $R^2=0.378$; $p<0.001$

図3 . 再評価時の咀嚼能率を目的変数とした重回帰分析の結果

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5件)

Miki Kikui, Takahiro Ono, Yoshihiro Kokubo, Momoyo Kida, Takayuki Kosaka, Masaaki Yamamoto, Takashi Nokubi, Makoto Watanabe, Yoshinobu Maeda, Yoshihiro Miyamoto. Relationship between metabolic syndrome and objective masticatory performance in a Japanese general population: the Suita study. Journal of dentistry 2017 56;53-57. 査読有

Miki Kikui, Yoshihiro Kokubo, Takahiro Ono, Momoyo Kida, Takayuki Kosaka, Masaaki Yamamoto, Makoto Watanabe, Yoshinobu Maeda, Yoshihiro Miyamoto. Relationship between Metabolic Syndrome Components and Periodontal Disease in a Japanese General Population: the Suita Study. Journal of atherosclerosis and thrombosis 2016 October 6. 査読有

Takayuki Kosaka, Takahiro Ono, Momoyo Kida, Miki Kikui, Masaaki Yamamoto, Sakae Yasui, Takashi Nokubi, Yoshinobu Maeda,

Yoshihiro Kokubo, Makoto Watanabe, Yoshihiro Miyamoto. A multifactorial model of masticatory performance: the Suita study. Journal of oral rehabilitation 2016 43; 340-7 査読有

小野高裕, 安井栄, 金田恒, 菊池さつき, 来田百代, 高阪貴之, 菊井美希, 前田芳信, 野首孝祠. 半量グミゼリーによる咀嚼能率スコア法の開発. 日本咀嚼学会雑誌 2016 26; 9-13. 査読有

Miki Kikui, Takahiro Ono, Momoyo Kida, Takayuki Kosaka, Masaaki Yamamoto, Yoko Yoshimuta, Sakae Yasui, Takashi Nokubi, Yoshinobu Maeda, Yoshihiro Kokubo, Makoto Watanabe, Yoshihiro Miyamoto. Does the utilization of dental services associate with masticatory performance in a Japanese urban population?: the Suita study. Clinical and Experimental Dental Research 2016 26;57-62. 査読有

〔学会発表〕(計 5 件)

高阪貴之, 小野高裕, 来田百代, 菊井美希, 橋本栄, 藤井克則, 山本雅章, 前田芳信, 金田恒, 小久保喜弘, 野首孝祠. 都市部一般住民における咀嚼能率の縦断的推移 - 吹田研究 - . 日本咀嚼学会第 27 回学術大会, 2016/11/5, 広島

橋本 栄, 小野高裕, 来田百代, 高阪貴之, 菊井美希, 藤井克則, 山本雅章, 野首孝祠, 小久保喜弘, 前田芳信. 歯数の自己認識に見るオーラルリテラシーと咀嚼能率との関連 - 吹田研究 - . 日本咀嚼学会第 27 回学術大会, 2016/11/6, 広島

菊井美希, 小野高裕, 山本雅章, 来田百代, 高阪貴之, 橋本栄, 藤井克則, 野首孝祠, 小久保喜弘, 前田芳信, 宮本恵宏, 渡邊至. 咀嚼能力の低下および歯周病とメタボリックシンドロームとの関連 - 吹田研究 - . 日本咀嚼学会第 26 回学術大会, 2015/9/26, 神奈川

山本雅章, 城下尚子, 来田百代, 高阪貴之, 前田芳信. 口腔腫瘍術後患者の咀嚼機能回復に関連する因子の検討. 日本咀嚼学会第 26 回学術大会, 2015/9/26, 神奈川

菊井美希, 小野高裕, 来田百代, 高阪貴之, 野首孝祠, 小久保喜弘, 前田芳信. 都市部一般住民におけるメタボリックシンドロームと咀嚼能力との関連性 - 吹田研究 - . 日本補綴歯科学会第 124 回学術大会, 2015/5/30, 埼玉

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高阪貴之 (Takayuki Kosaka)

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号: 40755360