

令和元年6月10日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05851

研究課題名(和文)北アフリカをモデルとする地中海食の侵襲性歯周炎への効果の解明に向けたコホート研究

研究課題名(英文) Epidemiological study regarding association between aggressive periodontitis and the Mediterranean diet in the Moroccan population

研究代表者

安細 敏弘 (Ansai, Toshihiro)

九州歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：80244789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,400,000円

研究成果の概要(和文)：モロッコ等をはじめとする北アフリカ地域で多くみられる侵襲性歯周炎の原因ならびに進行のメカニズムを明らかにすることを目的とした。我々はモロッコ王国のMohammed V University at Souissiと共同で1075名について調査を行った。地中海食のスコア(MDS)を基に回帰分析を行ったところ、スコアは1つ高くなるほど15%程度、とくにオリーブオイル摂取単独でみると、侵襲性歯周炎の病態と有意に逆相関の関係にあり、約45%リスクが低下することが判明した(交絡因子で調整済みの場合)以上のことから、オリーブオイル摂取は侵襲性歯周炎の病態進行に抑制的に作用している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

侵襲性歯周炎の原因および病態については従来から国内外で研究が行われてきたが、まれな疾患ということもあり十分はエビデンスが得られているとは言いがたい。

例えば、侵襲性歯周炎の有病率ひとつとっても公開に耐えうるデータも不十分というのが現状である。我々は10年ほど前からモロッコ王立大学の歯学部の歯周病科(Ennibi教授)研究室と共同研究を立ち上げてきており、本研究において新たな知見が得られたと考えている。

研究成果の概要(英文)：Our aim was to investigate a prevalence of aggressive periodontitis (AgP) and the association between AgP and the Mediterranean diet in the Moroccan population. Olive oil consumption score (a component of MDS) was significantly and inversely associated with AgP (adjusted odds ratio = 0.55, 95% confidence interval = 0.32-0.96). The dietary pattern characterized by frequent consumption of olive oil may have a protective effect against AgP. Further longitudinal studies with data on serum fatty acid composition are required to substantiate our findings.

研究分野：口腔衛生学

キーワード：侵襲性歯周炎 地中海食 A.a菌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

思春期・青年期の若者に発症する侵襲性歯周炎は、世界的にみると発症率は1%にも満たないが、モロッコ王国を含むアフリカ大陸北西部の若者では発症率が10%以上と高く、地域特性を有していることが報告されている(Jenkins & Papapanou. *Periodontol* 2000, 2001)。侵襲性歯周炎は青年期に歯を喪失する原因となり、患者のQuality of Life(QOL)に強く影響を与える(Albandar, Tinoco. *Periodontol*2000,2002)。

ただし、2017年に開催されたWorld Workshop Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseasesにおいて分類方法が変更された。その中でこれまで侵襲性歯周炎とされていたものは慢性歯周炎という枠組みの中に組み込まれることとなった。しかし、現時点では十分に整理されていない面もあるので、本報告書では、当初から用いている侵襲性歯周炎を用いることとした。

北アフリカ地域の若者の侵襲性歯周炎患者においては *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (以下、A.a.)菌、中でも JP2 株が強く関与している(Haubek, et al. *J Dent Res*, 2001)。A.a. JP2 株はロイコトキシンのプロモーター領域に欠失があることで特徴づけられており、このことにより他の菌株と比較してロイコトキシンを多量に産生する株として知られている。しかし、A.a. JP2 株と侵襲性歯周炎の関連については保菌の有無と疾患の発症に関する定性的解析データが存在するにとどまっていた(Haubek, et al. *Lancet* 2008)。我々は A.a. JP2 株の定量検出系を独自の手法で開発することができた(Yoshida, et al. *BMC Infect Dis*, 2012)。また、保菌の有無だけでなく菌数を把握することで、侵襲性歯周炎の重症度と菌数についての用量反応解析を行うべく、新潟大学歯学部(宮崎秀夫教授)、モロッコ王国の Mohammed V University at Souissi(Oum-Keltoum Ennabi 教授)の研究グループと研究協力協定を結び、Mohammed V University の新入生約 2,000名を対象者とした研究フィールドを構築した(研究課題番号:24406035)。平成 25年度に疫学調査体制が整備され、翌26年度に歯科、医科、栄養、その他、多岐にわたる網羅的検査データが収集された。侵襲性歯周炎有病率がアフリカ大陸北西部で顕著に高い要因として、その地域に住む住民の疾患感受性が関連していると推察されるが、環境的観点から探索した疫学研究は存在しない。アフリカ大陸北西部で侵襲性歯周炎が多発するメカニズムをさらに探索する必要がある。これまでの研究から、食事から得られる栄養素が炎症性サイトカイン誘導性情報伝達カスケードおよび酸化ストレスの増幅ないし抑制に働き、結果として個人の基礎的な健康状態を調整することがわかっている。適正な栄養素(食物)の摂取に繋がる健全な食生活は健康と深く関連する環境的要因である。モロッコ王国を含む地中海沿岸国では、不飽和脂肪酸の1種であり、オメガ3系脂肪酸を多く含むオリーブオイル、果物、ナッツ類、野菜 やシリアル豊富な摂取、魚や鶏肉の摂取、食事時の適量のワインなどに特徴づけられる伝統的な食生活が存在し「地中海食」として知られている。地中海食は糖尿病、心血管疾患といった非感染性疾患(NCD)を予防する「健康食」として認知されており、1980年代から現在に至るまで大規模疫学研究やランダム化比較試験を含む 2,000 を超える研究成果が発表されている。例えば、Estruchらはスペインにおいて7,447名かを対象としたランダム化比較試験を行った。その結果、食事指導ならびにサプリメントの補填により食事内容を地中海食に近づけた群は、対照群と比較して心血管疾患のリスクが低下することを明らかにした(Estruch, et al. *N Engl J Med*, 2013)。さらに、個人がどの程度地中海食に沿った食生活を送っているかを評価する Mediterranean Diet Score (MDS)が開発され(Steffen, et al. *Br J Nutr*, 2014)、質問紙に基づいた定量的評価が可能となっている。MDSを用いたコホート研究から、MDSスコアが高い(より地中海食に沿った食生活を送っていることを意味する)群は、低 MDSスコア群と比較して、追跡期間中にメタボリックシンドローム構成因子(肥満、高血糖、高血圧、脂質異常)の出現リスクが低いことが明らかとなっている(Yang, et al. *PLoS One* 2014)。MDSとの関連性が指摘される糖尿病や心血管疾患は歯周病と共通のリスク因子を持つ。また、我々はMDS を構成する果物、野菜、魚などの個別の食品群および、それに関連する栄養素について歯周病との関連を明らかにしてきた(Iwasaki, et al. *Nutrition* 2010; Iwasaki, et al. *J Dent Res*, 2012; Iwasaki et al. *Public Health Nutr*, 2013)。

以上のことからMDS と口腔の健康、とくに歯周病との間には関連性がみられることが推測される。しかし、MDSと口腔の健康との関連性について詳細に評価した疫学研究は存在しない。

2. 研究の目的

上述したように、モロッコ王国を含むアフリカ大陸北西部における侵襲性歯周炎の発症率が高いが、その原因については疫学的に十分解明されていない。本研究では、モロッコ王国の若年者を対象とした追跡調査を実施することでコホート研究データベースを構築する。そして、研究期間中の侵襲性歯周炎の発症をアウトカムとして、MDSスコアとの関連を評価することで、北アフリカにおける侵襲性歯周炎に対する感受性を環境的要因の視点から明らかにすることを目的とする。本研究から得られた知見や結果を、侵襲性歯周炎予防・治療に向けた効果的なプログラムの確立につなげることを最終目的とする。

3. 研究の方法

【対象地区ならびに対象者】

研究期間は3年間とした。対象集団は Mohammed V University の新入生であり、9月に行われる集団健康診査に参加見込みの者とした。本研究についての説明を行った後、参加への同意を文書にて得た。歯科検査、医科検査、質問紙調査によりデータを収集する。質問紙調査のデータから MDSスコアの算出、また歯科検査にて採取した歯肉縁下プラークから A.a.JP2 株の定量検出を、それぞれ行った。得られたデータを基に侵襲性歯周炎の発症あるいは A.a.JP2 株数の変化とMDSスコアとの因果関係等の分析については統計ソフトを用いて行った。

【侵襲性歯周炎の定義】

臼歯部ならびに前歯部において2カ所以上に5ミリ以上のアタッチメントロスが存在する場合とした。

【エクスクルージョンクライテリア】

全身性疾患を有する者、過去3ヶ月以内に抗生剤の投与を受けた者および喫煙者は解析対象から除外した。

【調査項目】

- ・口腔データ：現在歯数、歯周組織状態(ポケット深さ、アタッチメントレベル、BOP)、歯肉縁下プラーク(11、16、21、26、31、36、41、46；近心頬側から採取)。
- ・医科データ：既往歴、現病歴、身体計測(腹囲、身長、体重、BMI)、血圧測定、血液検査(なおベースライン時の凍結保存検体を含む)。
- ・質問紙：食生活(MDS 関連)、年齢、性別、社会経済的状況、健康行動など。

【解析方法】

MDSは8種類の食材(野菜、果物、肉、魚、ナッツ類、オリーブオイル等)の摂取状況をもとに算出された。オリーブオイルの摂取については、ドレッシングないし料理に用いた場合1と割り当てた。MDS(0~8の値をとる)のスコアをもとに、0~4を低摂取、5~8を高摂取とし、2群に分けた。統計方法としては、ロジスティックス回帰モデルを用いた。目的変数はMDSスコア、説明変数は侵襲性歯周炎ならびに年齢、性別、ブラッシング回数および歯科医院への受診状況等を調整因子とした。

4. 研究成果

本調査において、1075名のモロッコ人(平均年齢20.2歳、男女比:約2:8)のデータが得られた。そのうち、約7%に侵襲性歯周炎罹患者が認められた。歯周組織検査の結果、侵襲性歯周炎群では平均3ミリの歯周ポケットが認められたのに対し、非侵襲性歯周炎群では2.2ミリであった。5ミリ以上の歯周ポケットを有する者の割合は侵襲性歯周炎群では約20%であったが、非侵襲性歯周炎群では1%未満であった。また、3ミリ以上のアタッチメントロスについても侵襲性歯周炎群では約11%に認められたが、非侵襲性歯周炎群では0%であった。地中海食のスコア(MDS)を基に回帰分析を行ったところ、スコアは1つ高くなるほど15%程度、侵襲性歯周炎のリスクが低下することがわかった。とくにオリーブオイル摂取単独でみると、侵襲性歯周炎の病態と有意に逆相関の関係にあり、約45%リスクが低下することが判明した(交絡因子で調整済みの場合)。

以上のことから、オリーブオイル摂取は侵襲性歯周炎の病態進行に抑制的に作用している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Iwasaki M, Sato M, Yoshihara A, Miyazaki H. Malnutrition and oral disease in the elderly - is there any bidirectional relationship? *Current Oral Health Reports*. 4(2), 70-78, 2017.

〔学会発表〕(計 4 件)

Yoshida A, Nakano Y, Iwasaki M, Shioya K, Bouziane A, Erraji S, Lakhdar L, Rhissassi M, Ansai T, Miyazaki H, Ennibi O. The Salivary Microbiota of Patients with Aggressive Periodontitis. 2018 IADR/PER General Session & Exhibition, London, England 2018年7月25-28日

Hiede Miyazaki, Masanori Iwasaki, Amal Bouziane, Samir Erraji, Leila Lakhdar, Meryem Rhissassi, Akihiro Yoshida, Toshihiro Ansai, Oum Keltoum Ennibi. Olive Oil Intake is

Inversely Related to Aggressive Periodontitis Prevalence
2018 IADR/PER General
Session & Exhibition, London, England 2018年7月25-28日

高橋晋平、三好智博、山下照仁、村上康平、小林泰浩、宇田川信之、吉成伸夫、吉田明弘. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 由来 LtxA の LFA-1 を介したヒト破骨細胞への作用. 第6回五大学・口腔微生物研究会 2018年9月

高橋晋平、三好智博、山下照仁、村上康平、小林泰浩、宇田川信之、吉成伸夫、吉田明弘. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 由来 LtxA のヒト破骨細胞への作用. 第60回歯科基礎医学会学術大会 2018年9月

高橋晋平、三好智博、山下照仁、村上康平、小林泰浩、宇田川信之、吉成伸夫、吉田明弘. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 由来 LtxA のヒト破骨細胞への作用. 第5回五大学・口腔微生物研究会 2018年9月

〔図書〕(計 3 件)

岩崎正則, 佐藤美寿々, 葭原明弘, 宮崎秀夫(2018). 抗酸化ビタミンと歯周病. 食と医療. 6, 61-68.

葭原明弘, 岩崎正則(2018). 歯科疾患(う蝕, 歯周病, 咀嚼機能低下)と生活習慣病. 臨床歯科栄養学. 13-17.

吉田明弘 (2017). 食と微生物の事典, 第1版, 北本勝ひこ、ほか、編, 第4章 4-2 食生活と口腔微生物, 322-323, 朝倉書店, 東京.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

九州歯科大学・地域健康開発歯学分野 <http://www2.kyu-dent.ac.jp/dept/oral-health/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 岩崎正則

ローマ字氏名: Iwasaki Masanori

所属研究機関名: 九州歯科大学

部局名：歯学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：80584614

研究分担者氏名：吉田明弘
ローマ字氏名：Yoshida Akihiro
所属研究機関名：松本歯科大学
部局名：歯学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：20364151

研究分担者氏名：宮崎秀夫
ローマ字氏名：Miyazaki Hideo
所属研究機関名：明倫短期大学
部局名：歯科衛生士学科
職名：副学長
研究者番号（8桁）：00157629

研究分担者氏名：邵 仁浩
ローマ字氏名：Soh Inho
所属研究機関名：九州歯科大学
部局名：歯学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：10285463

研究分担者氏名：角田聡子
ローマ字氏名：Kakuta Satoko
所属研究機関名：九州歯科大学
部局名：歯学部
職名：助教
研究者番号（8桁）：70364156

研究分担者氏名：酒井理恵
ローマ字氏名：Sakai Rie
所属研究機関名：東京医療保健大学
部局名：医療保健学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：90621277

研究分担者氏名：福原正代
ローマ字氏名：Fukuhara Masayo
所属研究機関名：九州歯科大学
部局名：歯学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：90360057

(2)研究協力者
該当者なし。

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。