

令和元年6月15日現在

機関番号：14503

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08814

研究課題名（和文）地域在住高齢者における歯周病と認知機能障害発生リスクとの関連

研究課題名（英文）Association between periodontal disease and development of cognitive impairment in community-dwelling elderly people

研究代表者

岡本 希 (Okamoto, Nozomi)

兵庫教育大学・学校教育研究科・准教授

研究者番号：70364057

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,800,000円

研究成果の概要（和文）：認知機能検査Mini-Mental State Examination (MMSE) 23点以下（認知機能障害46名）と24点以上（健常78名）を本研究の対象者とした（平均76歳の男女）。ロジスティック回帰分析にて脳血管疾患・心筋梗塞・高血圧・糖尿病・脂質異常症の有病状況、APOE 4 allele保有、各種血清抗体価、高感度CRP、血清アルブミンの影響を調整した後、MMSE23点以下に対する歯の1本減少のオッズ比は1.06（95%CI; 1.01-1.11, P= 0.030）で有意な関連を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Gatzらの一卵性双生児の症例対照研究やカトリック教会の修道女を対象としたコホート研究において、多数歯欠損がアルツハイマー病やその他の認知症と有意な関連があることが報告されている。我々の藤原京スタディでは多数歯残存者に比べ、歯が残っていない者では認知症領域のリスクが2.2倍に上昇することを報告している。MMSE点数と4菌種の歯周病原細菌との間に有意な関連はなく、ロジスティック回帰分析でも歯周病原細菌の血清抗体価はMMSE点数に対して有意な関連を示さなかったが、歯周病の指標として、採血時点での血清抗体価よりも歯周病の終末状態としての多数歯欠損のほうが適していることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Among participants of the epidemiological survey (longitudinal study) conducted in 2012 and 2017, cognitive function test Mini-Mental State Examination (MMSE) 23 points or less (46 people with cognitive impairment) and 24 points or more (78 healthy people) were included in the subjects of this study, with an average age of 76. After adjusting the influence of cerebrovascular disease, myocardial infarction, hypertension, diabetes, dyslipidemia, APOE 4 allele, various serum antibody titers, high sensitivity CRP, serum albumin by logistic regression analysis, The odds ratio of one tooth loss to MMSE 23 or less was significantly related at 1.06 (95% CI; 1.01-1.11, P = 0.030).

研究分野：疫学 公衆衛生 高齢者保健 歯科保健

キーワード：高齢者 認知機能障害 歯周病 多数歯欠損

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

1. 研究開始当初の背景

歯周病の慢性炎症が認知症発生に関与するとの報告がある (Kamer AR, J Alzheimer Dis 2008, 2013)。しかし、歯周病を関連要因として取り扱った研究は、世界的にみても報告が少なく (BMC Geriatr 2014)、いまだ両者の関連性と関連機序を十分に説明できていない。また、歯周病原細菌 (*A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *E.corrodens*) のみならず、潜伏感染微生物との複合感染の負荷が、認知機能障害の重症化に関連する可能性についても解析が必要である。

2. 研究の目的

本研究課題は地域在住高齢者の疫学調査 (藤原京スタディ Fujiwara-kyo study) のデータを使って、歯周病予防が認知機能障害のリスクを低減できるかについて検証することであった。

3. 研究の方法

凍結保存中の血液試料を用いて、遺伝子解析と抗体価を測定した。

2012年に実施した疫学調査の参加者を対象に2017年に5年次追跡調査を実施した。

4. 研究成果

2015年に、2012年に採血し凍結保存していたDNAを使って *apoE4* のSNP解析を実施した。データ解析の対象者は2007年のベースライン健診で認知機能障害がなく、遺伝子解析研究に同意した2373名であった。5年後の2012年の追跡健診で381名 (16.1%) が軽度認知障害あるいは認知症領域と判定されていた。多変量解析にて性、年齢、ベースライン時の認知機能検査の成績、教育年数、抑うつの有無、高血圧・糖尿病・脳血管疾患・脂質異常症・心筋梗塞の既往の有無、飲酒習慣、喫煙習慣、*apoE4* の影響を調整した後の歯25-32本に対する歯17-24本のオッズ比は1.45 (95%CI: 1.08-1.95, P=0.014)、歯9-16本のオッズ比は1.20 (95%CI: 0.81-1.76, P=0.362)、歯0-8本のオッズ比は1.42 (95%CI: 1.02-1.99, P=0.040) で、歯17-24本と歯0-8本において有意な関連がみられた。歯の残存本数が少ないことは認知機能障害の危険因子であることを示唆された。

2017年に認知機能検査・血液検査などの804名分のデータを得た。804名のうち、4菌種の歯周病原細菌およびヘリコバクターピロリ菌、高感度CRPのデータが揃っている124名 (認知機能検査 Mini-Mental State Examination (MMSE) 23点以下 (認知機能障害46名) と24点以上 (健常78名)) を本研究の対象者とした (平均76歳の男女)。ロジスティック回帰分析にて脳血管疾患・心筋梗塞・高血圧・糖尿病・脂質異常症の有病状況、*APOE ε4* allele 保有、各種血清抗体価、高感度CRP、血清アルブミンの影響を調整した後、MMSE23点以下に対する歯の1本減少のオッズ比は1.06 (95%CI: 1.01-1.11, P=0.030) で有意な関連を示した。MMSE点数と4菌種の歯周病原細菌との間に有意な関連はなく、ロジスティック回帰分析でも歯周病原細菌の血清抗体価はMMSE点数に対して有意な関連を示さなかったが、歯周病の指標として、採血時点での血清抗体価よりも歯周病の終末状態としての多数歯欠損のほうが適していることが示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

1. Okamoto N, Morikawa M, Yanagi M, Amano N, Tomioka K, Hazaki K, Harano A, Kurumatani N. Association of Tooth Loss With Development of Swallowing Problems in Community-Dwelling Independent Elderly Population: The Fujiwara-kyo Study. The Journal of Gerontology Series a, The Gerontological Society of America, 2015;70(12) pp.1548-1554. doi:10.1093/gerona/glv116.
2. Tomioka K, Okamoto N, Morikawa M, Kurumatani N. Self-Reported Hearing Loss Predicts 5-year Decline in Higher-Level Functional Capacity in High-Functioning Elderly Adults:The Fujiwara-Kyo Study. Journal of the American Geriatrics Society, The American Geriatric Society, 2015;63(11) pp.2260-2268. doi:10.1111/jgs.13780.
3. Kishimoto Y, Okamoto N, Saeki K, Tomioka K, Obayashi K, Komatsu M, Kurumatani N. Bodily pain, social support, depression symptoms and stroke history are independently associated with sleep disturbance among the elderly: a cross-sectional analysis of the Fujiwara-kyo study. Environmental Health and Preventive Medicine, The Japanese Society for Hygiene, 2016;21(5) pp.295-303. doi:10.1007/s12199-016-0529-z.
4. 岡本希, 森川将行, 小松雅代, 車谷典男. 自立高齢者における歯の喪失と嚥下障害・血清アルブミン・全死亡との関連:藤原京スタディ. 未病と抗老化. 2016;25:28-33.
5. Okamoto N, Morikawa M, Amano N, Yanagi M, Takasawa S, Kurumatani N. Effects of Tooth Loss and the *Apolipoprotein E ε4* allele on Mild Memory Impairment in the Fujiwara-kyo Study of Japan: A Nested Case-Control study. Journal of Alzheimer's Disease, IOS Press, 2017;55(2) pp.569-574. doi: 10.3233/JAD-160638.
6. Miyata K, Yoshikawa T, Mine M, Nishi T, Okamoto N, Ueda T, Kawasaki R, Kurumatani N, Ogata N. Cataract Surgery and Visual Acuity in Elderly Japanese: Results of Fujiwara-kyo Eye Study. BioResearch Open Access, Mary Ann Liebert, Inc, 2017;6(1) pp.28-34. doi:10.1089/biores.2017.0007.
7. Yoshikawa M, Yamamoto Y, Tomoda K, Fujita Y, Yamauchi M, Osa T, Uyama H, Okamoto N, Kurumatani N, Kimura H. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in independent community-dwelling older adults: The Fujiwara-kyo study. Geriatrics & Gerontology International, The Japan Geriatrics Society, 2017;17(12) pp.2421-2426. doi:10.1111/ggi.13091.
8. Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Tachiki T, Tamaki J, Winzenrieth R, Sato Y, Moon JS, Okamoto N, Kurumatani N. Hyperglycemia is associated with increased bone mineral density and decreased trabecular bone score in elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. Bone, Elsevier, 2017;105 pp.18-25. doi:10.1016/j.bone.2017.08.007.

9. Tamaki J, Kouda K, Fujita Y, Iki M, Yura A, Miura M, Sato Y, Okamoto N, Kurumatani N. Ratio of Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products to Pentosidine Predicts Fractures in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Oxford Academic, 2018;103(1) pp.85-94. doi:10.1210/jc.2017-00929.
10. Miyata K, Yoshikawa T, Morikawa M, Mine M, Okamoto N, Kurumatani N, Ogata N. Effect of cataract surgery on cognitive function in elderly: Results of Fujiwara-kyo Eye Study. *PLoS One*, PLOS, 2018;13(2):e0192677. doi:10.1371/journal.pone.0192677.
11. Okamoto N, Amano N, Nakamura T, Yanagi M. Relationship between tooth loss, low masticatory ability, and nutritional indices in the elderly: a cross-sectional study. *BMC Oral Health* 2019 **19**:110 doi.org/10.1186/s12903-019-0778-5.

〔学会発表〕(計 22 件)

〔図書〕(計 1 件)

編者：松下正明，斎藤正彦，共著者：井藤佳恵，岡本希，扇澤史子，他 6 人. 認知症医療・ケアのフロンティア 日本評論社 2018. 9

〔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:なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：車谷典男

ローマ字氏名：Kurumatnai Norio

所属研究機関名：奈良県立医科大学

部局名：医学部

職名：副学長

研究者番号（8桁）：10124877

研究分担者氏名：森川将行

ローマ字氏名：Morikawa Masayuki

所属研究機関名：奈良県立医科大学

部局名：医学部

職名：研究員

研究者番号（8桁）：30305726

研究分担者氏名：須崎康恵

ローマ字氏名：Suzaki Yasue

所属研究機関名：奈良県立医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号（8桁）：30382302

研究分担者氏名：金子 昇

ローマ字氏名：Kaneko Noboru

所属研究機関名：新潟大学

部局名：医歯学系

職名：助教

研究者番号（8桁）：00397126

(2)研究協力者：なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。