

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659857

研究課題名(和文) 高齢一卵性双生児における咬合・咀嚼が生活習慣病，認知機能，遺伝子修飾に及ぼす影響

研究課題名(英文) Genetic and environmental influences on oral condition and atherosclerosis among elder twins

研究代表者

池邊 一典 (IKEBE, KAZUNORI)

大阪大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：70273696

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：高齢の一卵性双生児(MZ)間と二卵性双生児(DZ)間との類似度を比較することによって，遺伝因子ならびに環境因子による影響を統計学的に検討した．その結果，唾液分泌，咀嚼能率に関しては遺伝による影響が認められたが，歯周病や残存歯数に関しては環境因子の影響が大きいことが示された．口腔機能と全身疾患の関係について，さらに，年齢，性別，喫煙を調整した上でも歯の数と動脈硬化との間に有意な関連が認められた．

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to quantify the relative contributions of genetic and environmental factors to oral disease and function in elder twins, and to estimate heritabilities. Participants were elder twins. Data were subjected to univariate genetic analysis with the structural equation modeling. In this method, variability is partitioned into variance components for additive genetic effects (A), common environmental effects (C), and individual-specific environmental effects (E). Number of teeth and periodontal disease fitted CE model. However, SSFR and masticatory performance fitted AE model. These data suggested that genetic factors contributed weakly to oral disease, but strongly to oral function. In addition, number of teeth was associated with atherosclerosis adjusted age, gender, smoking and genetic factors.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴系歯学

キーワード：歯科補綴学一般 健康長寿 高齢者 双生児 咬合咀嚼

1. 研究開始当初の背景

「咬合・咀嚼が創る健康長寿」は、日本補綴歯科学会が 2005 年から提唱しているものであるが、「ヒト」を対象としたエビデンスレベルの高い研究結果は未だ示されていない。その原因の一つとして、健康や疾患、老化度は、遺伝的要因の影響が大きいことが挙げられ、高齢期の歯や口腔機能の低下による全身への影響を明確にすることは容易でない。

一方、遺伝的要因が完全に一致している一卵性双生児では、幼少期はその表現型が酷似していることが多いが、高齢期の外見や健康状態に差異を生じることは少なくない。これは純粋に後天的要因の違いによるものであるが、一卵性双生児について、高齢期の健康や疾患に与える後天的要因の影響を、十分な被験者数で多角的に検討した研究は、歯科医学のみならず生命科学全体を見ても過去に例がない。

2. 研究の目的

これまで歯科の分野において、幼少期の双生児を対象に、歯や歯列の形態を比較検討した研究はいくつかみられる。しかし、長期間にわたって環境因子の影響を受けてきた高齢双生児を対象に、歯科疾患に関して遺伝的要因と環境要因の関連を総合的に検討した研究はみられない。そこで本研究は、形態的特徴である歯列の大きさ、口腔機能を表す咀嚼能率、齲蝕、歯周病を中心とした炎症、その結果生じる歯の喪失について、高齢の一卵性双生児 (MZ) 間と二卵性双生児 (DZ) 間との類似度を比較することによって、遺伝因子ならびに環境因子による影響を統計的に検討することを目的とした。

さらに本研究では、50 歳以上の一卵性双生児を被験者とし、歯の欠損や口腔機能と精神・身体的状態や全身疾患、老化の程度との関係について解明する。被験者の中から特に口腔機能または全身状態が異なるペアを抽出し、咬合・咀嚼が健康・疾患に及ぼす影響について検討した。

3. 研究の方法

1) 対象

対象者は、大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンター双生児レジストリー登録者のうち研究の趣旨を理解し同意の得られた者とした。大阪大学大学院医学研究科附属ツインリサーチセンターにおいて検診を受けた高齢双生児のうち、卵生診断がなされたペアを対象とした。

本研究は大阪大学大学院歯学研究科・歯学部及び歯学部附属病院倫理審査委員会の承認 (承認番号: H21-E2-3) を受け実施されたものである。

2) 方法

各被験者に対し、以下の検査を実施した。

(1) 問診

歯科受診状況、歯科の定期検診、歯磨き、義歯使用経験、喫煙習慣、口腔乾燥感、食品摂取可能度について、問診票を用いて回答を得た。

(2) 口腔内検査

歯と補綴状況の検査
視診と触診により歯数、齲蝕、補綴状況とその良否等を記録した。

歯周病検査

- 歯周ポケット検査 (1 歯 6 点法)
- 歯の動揺度の検査 (Miller の分類)

顎関節検査

触診による顎関節の雑音 (クリック、クレピタス)、開閉口時疼痛、最大開口量 (上下中切歯間距離 - 垂直被蓋) について検査した。

歯と歯列の形態的検査

アルジネート印象材を用いて歯列の印象採得を行い、研究用模型を製作した。

その模型を用いて、歯列の形態を三次元画像として取り込み、歯の形態と位置、傾斜、捻転、咬耗ならびに欠損部顎堤の状態や歯列全体の形態について比較検討した。

レントゲン検査

パノラマレントゲン撮影 (頭頸部口外法) を行い、歯とその治療歴、支持歯槽骨量、顎骨内病変について画像診断を行い、定性的、定量的な解析を行う。

パノラマレントゲン写真をもとに、Shei のルーラーを用いて歯槽骨の吸収の程度を算定した。

(3) 口腔機能検査

咬合力検査

デンタルプレスケール (富士写真フィルム社) を用い、咬頭嵌合位付近の最大咬合力 (N) をオクルーザー FPD-703 (ジーシー社) を用いて算出した。

咀嚼能率検査

検査用グミゼリーを用いた咀嚼能率については、検査用グミゼリーを咀嚼させたのちの咬断片表面積増加量 (mm²) を算出し、この値を咀嚼能率として用いる。まず、検査用グミゼリー 1 個 (20×20×10mm, 5.5±0.1g) を嚥下しないように指示し、30 回咀嚼させたのち、咬断片を口腔内に残さないように全て吐き出させ、可及的に回収した。

次に、咬断片の粉砕度を、チャートを用いて評価し、各被験者の咀嚼能率とした。

唾液分泌速度

刺激時唾液分泌速度 (ml/分) は、1g の無味無臭のパラフィンペレット (オリオン社) を 2 分間、座位にて自由に咀嚼してもらい、分泌さ

れた全唾液を紙コップに採取し、算出した。

(4) 全身状態の評価

現有疾患の診断

身体計測、高血圧、高脂血症、糖尿病、虚血性心疾患等の生活習慣病や骨粗鬆症、関節リウマチ等の自己免疫疾患等について診断を行う。

血液一般検査

静脈血を用いて疾患関連臨床検査と一般化されていない血中物質等の測定を行う。

(5) 統計学的分析

一卵性双生児のペアを比較することによって、遺伝的要因による影響の無い条件下で、歯や口腔機能の状態を後天的要因として捉え、歯の喪失や補綴状況、咬合・咀嚼等の口腔機能と全身状態との関連について、食習慣や社会経済的要因を調整因子に含む多変量解析を行って明らかにした。

4. 研究成果

被験者の平均残存歯数は、50歳代以下が26.5本、60歳代が24.9本、70歳代が16.1本、80歳代が12.0本であった。

60歳以上の57組の被験者に対し、口腔の状態に遺伝因子または環境因子がどの程度影響を与えるかについて検討を行った。高齢双生児57組は、平均年齢 69.8 ± 11.4 歳(MZ: 46組, DZ: 11組, 男: 63人, 女: 51人)、平均現在歯数 20.0 ± 11.0 本、平均歯槽骨吸収率 2.04 ± 1.96 、平均歯周ポケット深さ 2.90 ± 1.87 mmであった。

歯列弓幅径長さに関する級内相関係数は、上顎はMZ: 0.95, DZ: 0.87, 下顎はMZ: 0.84, DZ: 0.63となり、この2項目については遺伝因子による影響が大きいことが明らかとなった。一方、現在歯数、平均歯槽骨吸収率、平均歯周ポケット深さに関する級内相関係数はそれぞれ(MZ: 0.64, DZ: 0.83)(MZ: 0.43, DZ: 0.51), (MZ: 0.34, DZ: 0.54)となり、これらの項目に関しては環境因子による影響が大きいことが示唆された。

また、遺伝的要因は相加的遺伝的要因(A)、環境的要因は共有環境要因(C)と、非共有環境要因(E)とし、これらの変数を種々に含む遺伝環境モデルを作成し、共分散構造分析を行い、最も適合度の高いモデルを検討した。

形態的要素である上下顎の幅、口腔機能である咀嚼能率、齲蝕経験歯率は遺伝の関与がみられ(AEモデル)、上顎の幅(A: 92%, E: 8%)、下顎の幅(A: 82%, E: 18%)、咀嚼能率(A: 71%, E: 29%)は遺伝による影響が大きく、齲蝕経験歯率は、成人してからそれぞれが持つ環境要因の影響が大きい(A: 34%, E: 66%)こと示唆された。

一方、歯周炎の指標となる唾液潜血と、重篤な歯科疾患による結果である残存歯数は、遺伝的要因のないモデル(CEモデル)が採択さ

れ、残存歯数は共有環境要因(C: 66%, E: 34%)、唾液潜血は非共有環境要因(C: 45%, E: 55%)による影響が大きいことが示唆された。

以上の結果より、顎の大きさ、咀嚼能率、齲蝕に関しては遺伝による影響が認められたが、歯周病や残存歯数に関しては環境因子の影響が大きいことが示された。口腔の形態と機能、また比較的若年から生じる齲蝕は遺伝の影響があるのに対し、40歳代以降生じることの多い歯周病、またその結果である歯の喪失は環境による影響が大きく関連していることが示唆された。

年齢と双子間の相違度について、292組の一卵性の双子サンプルにおいて、40歳代、50歳代、60歳代と高齢になるほど双子間で口腔の状態が大きく異なる(discordant, severe discordant)ペアの占める割合が多くなることが明らかとなった(表)。

	over 40	over 50	over 60
discordant	47 (39.5%)	46 (45.5%)	35 (48.6%)
severe discordant	29 (24.4%)	29 (28.7%)	25 (34.7%)
total	119	101	72

これより口腔の状態に対しては高齢になるほど環境因子がより強く影響を与えることが示唆された。口腔の健康を維持するためには大きく影響を与えている環境因子を取り除き、予防に力を注ぐ必要がある。

口腔機能と全身疾患の関係について、46組の被験者の咬合力と動脈硬化の関連に影響を与える遺伝因子の存在が明らかとなった。

117組の50歳以上の被験者に対し、歯の数が動脈硬化に与える影響を検討した。年齢、性別、喫煙を調整した上でも歯の数と動脈硬化との間に有意な関連が認められた。

また、動脈硬化の罹患がペア間で異なる一卵性双生児6組においてこれらの関連が有意でなくなったことより歯の数と動脈硬化との間に遺伝の交絡が存在している可能性が示唆された。

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 0件)
なし

〔学会発表〕(計 3件)

2013/1/10

大阪大学歯学会

歯科疾患および咀嚼機能、歯列形態の遺伝的要因と環境要因の影響度 ～高齢双生児を対象とした調査より

久留島悠子,池邊一典,松田謙一,榎木香織,
尾形宗士郎,山下元三,村上伸也,加藤憲司,
早川和生,前田芳信,大阪ツインリサーチグ
ループ
吹田市

2013/1/27

日本双生児研究学会第27回学術講演会
高齢双生児における口腔領域の類似度
久留島悠子,池邊一典,松田謙一,榎木香織,
尾形宗士郎,山下元三,村上伸也,加藤憲司,
早川和生,前田芳信,大阪ツインリサーチグ
ループ
東京都

2013/3/21 91th I.A.D.R. General Session

Genetic and environmental influences on oral
condition among elder twins
Kurushima Y, Ikebe K, Matsuda K, Enoki K,
Ogata S, Yamashita M, Murakami S, Kato K,
Hayakawa K, Maeda Y, Osaka Twin Research
Group
Seattle, USA

2013/6/27

日本保存歯科学会
高齢双生児の歯周病における遺伝因子と環
境因子の関与
三木康史,山下元三,北垣次郎太,池上久仁
子,久保田実木子,粟田敏仁,梶川哲宏,竹
立匡秀,柳田学,野崎剛徳,山田聡,久留島
悠子,松田謙一,池邊一典,北村正博,前田
芳信,村上伸也,大阪ツインリサーチグルー
プ
福岡市

〔図書〕(計 0件)

なし

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

なし

○取得状況(計 0件)

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

池邊 一典 (IKEBE KAZUNORI)
大阪大学・歯学部附属病院・講師
研究者番号: 70273696

(2)研究分担者

前田芳信 (MAEDA YOSHINOBU)
大阪大学・歯学研究科・教授
研究者番号: 10144510