

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293394

研究課題名(和文)咀嚼機能低下と動脈硬化・認知機能との関係：特に遺伝要因との交互作用の検討

研究課題名(英文) Association between atherosclerosis, cognitive impairment and masticatory dysfunction: Interaction of genetic factors

研究代表者

前田 芳信 (Maeda, Yoshinobu)

大阪大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：10144510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：地域高齢者の疫学研究の結果から、残存歯数と平均歯周ポケット深さは、高血圧、認知機能といずれも有意な関連がみられた。一方、いくつかの循環器系疾患ならびに認知症関連遺伝子と歯数ならびに平均歯周ポケット深さとの間に、有意な関連がみられた。一般線型モデルによる分析の結果、高血圧、認知機能を従属変数とした場合、遺伝因子と歯数ならびに歯周ポケット深さの間に交互作用は見られなかった。

以上の結果より、歯科疾患と循環器系疾患や認知機能との間には、共通の遺伝素因があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Our epidemiological study of community-dwelling old population showed that number of residual teeth and periodontal pocket depth were significantly associated with hypertension and cognitive function. Additionally, number of remaining teeth and periodontal pocket depth had significant associations with several SNPs related to cardiovascular diseases or dementia. Any general linear models with cardiovascular diseases or a cognitive decline as dependent variables didn't showed a significant interaction between the genetic factor and oral status.

The results suggested common genetic factors between oral diseases and cardiovascular diseases or cognitive impairment.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：高齢者歯科 咀嚼機能 循環器系疾患 認知機能 遺伝因子

1 . 研究開始当初の背景

心疾患と脳血管障害の動脈硬化性疾患は、悪性新生物に次いで日本人の死因の第 2 位、3 位を占め、高齢者では罹患率が極めて高い。また、認知症は動脈硬化性疾患と並んで、ADL や QOL 低下のリスクが非常に高い疾患であり、その予防が国民的な課題となっている。

歯の欠損や歯周病と動脈硬化性疾患との関係については、既に最近の循環器や心理学のジャーナルにも取り上げられている (Lockhart et al. Circulation 2012; Yamamoto et al. Psychosom Med 2012)。近年の研究では、歯の欠損は、歯周病と独立して、動脈硬化性疾患や認知機能の低下と関連があるとされている (Padilha et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008; Lexomboon et al. J Am Geriatr Soc 2012)。我々も、既に今回対象とする被験者を用いて分析し、咬合支持が、歯周病とは独立して動脈硬化に関連があることを報告し、咀嚼機能の重要性を示唆している (臨床高血圧フォーラム 2012 年)。

上記の機序としては、感染・炎症や口腔機能の低下による食生活の変化などの環境要因が考えられている。しかし高血圧、動脈硬化、アルツハイマー病や早期老化には、すでに候補遺伝子の多型や変異がいくつか提示されている。近年、歯の欠損と認知機能低下との関係について、ApoE 遺伝子多型のある者が多数歯を失うと、認知機能低下がより著しいということが報告された (Stein et al. J Dent Res 2010)。しかし、これは 1 遺伝子だけの検討であり、動脈硬化については、このような口腔状況と遺伝要因の交互作用についての報告はない。

2 . 研究の目的

1000 名以上の高齢者の大規模な地域住民サンプル、ならびに高齢の双生児のサンプルを遺伝子解析し、被験者を分類した上で、特定の遺伝因子の多型や変異を単独あるいは複数有する者が、咀嚼機能の低下という環境 (後天的) 因子によって動脈硬化性疾患や認知症を発症するという仮説を検証する。

3 . 研究の方法

高齢者の高血圧、動脈硬化、アルツハイマー病や早期老化などの関連候補遺伝子の多型や変異、遺伝子修飾 (エピゲノム) を解析する。

次に、既に収集しているこれらの被験者の歯と咀嚼機能、ならびに喫煙、飲酒、運動習慣やその他の環境因子と、今回解析した多数の関連遺伝子の情報とを統合し、動脈硬化や認知機能の臨床指標に対する交互作用を検討する。また多変量解析を行い、他の因子の影響を調整した上で、上記疾患の発症・重症化における咀嚼機能の役割を解明する。

評価項目は、以下のとおりである。

(1) 基本属性、社会・経済的側面、ライフス

タイトル

(2) 歯ならびに口腔機能の評価

(3) 生活習慣病と老化の医学的評価

問診による生活習慣病の評価

循環器系評価：血圧、超音波検査による頸動脈壁厚 (MIT、動脈硬化) 測定。

認知機能評価：軽度の認知障害を判定する Montreal Cognitive Assessment を用いる。

遺伝子解析

認知機能、動脈硬化性疾患、老化制御、メタボリックシンドロームの関連遺伝子を分析候補とし、DNA の多型について解析を行う。マイナー・アレル頻度が 5% 以上の SNP を解析対象とし、末梢血より抽出した DNA にて遺伝子型 (genotype) を決定する。

(4) 統計解析

以下の 3 つの仮説を想定し、いずれも検証する予定である。

仮説 1：咀嚼機能低下と動脈硬化や認知障害に共通の遺伝もしくは環境因子が存在する (交絡)。

仮説 2：一方が原因、他方が結果となっている (因果関係)。

仮説 3：遺伝因子に環境因子が加わることによって、効果が変化する (Effect modification, 交互作用)。本研究では、遺伝因子と咀嚼機能の低下という環境因子の交互作用によって、動脈硬化性疾患や認知症が発症するという仮説 3 について特に注目して分析を行う。

4 . 研究成果

歯の状態と動脈硬化：一卵性双生児による検討

動脈硬化性疾患の代表的指標である、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (以下 IMT) に着目し、口腔健康と IMT との関係が、遺伝因子を考慮した上でも成立するのかを、量的遺伝学的手法を用い、検討することを目的とした。

方法：50 歳以上を今回の分析対象者とした。最初の解析は、対象者全体において、年齢、性別、喫煙の他、歯数、平均歯周ポケット深さ、咀嚼能率など、それぞれの変量と IMT 値との 2 変量間の関連を検討した。次に、ふたごという対象内相関を一般化線形モデルに取り込み、一般化推定方程式 Generalized Estimating Equations (GEE) を用いて、口腔健康と動脈硬化の関連を検討した。本分析において、最大 IMT 値が 1.0mm より高値である者を動脈硬化罹患群、1.0mm 以下を動脈硬化非罹患群とした。さらに、一卵性ペア全体を抽出し、非喫煙者のみで、ペア間での IMT 値の差を目的変数に、同様にペア間での歯数の差を説明変数とした上で、ふたご内の差を用いた回帰分析を行い、これらの関連を検討した。いずれの検定においても有意水準は 5% とした。

被験者数は 268 名 (平均年齢 66.6 ± 10.1 歳) で、そのうち 236 名 (男性：86 名、女性：148

名)が一卵性, 32名(男性:16名,女性:16名)が二卵性であった。残存歯数は,平均 21.2 ± 9.0 本であった。2変量間の関係では,高年齢,男性,喫煙経験あり,歯数が少ない,歯周ポケットが深い,咀嚼能率が低いほど,IMT値は有意に高値となった。GEEの結果,歯数,歯周ポケット,咀嚼能率は動脈硬化の罹患と有意な関連が認められたが,年齢,性別,喫煙の有無を調整したところ,歯数のみに有意な負の関連が認められた。5本を単位としたodds比は0.72(95%CI: 0.52, 0.99)であった。最後に,遺伝因子が等しい一卵性ペア内の差を用いて回帰分析を行った結果,歯数の差は,IMTの差と有意な正の関連が認められた($p=0.01$)。

本研究は,唯一,遺伝因子が等しいとみなせる一卵性双生児に注目することで,遺伝因子を完全に除外した上でも,歯の喪失は動脈硬化に関連する重要な環境因子であることが示された。

歯数や歯周病と循環器系疾患や認知機能との関係:共通の遺伝素因と交互作用

我々は,疫学研究から,これまでに,従来言われてきた歯周病とは独立して,咬合状態が循環器系疾患や認知機能と関連のあることを示した。これには,どちらか一方が他方に影響を与えていることや,両者に共通の環境要因や遺伝要因があることが考えられる。

今回は,歯数や歯周病と循環器系疾患や認知機能との関係を明らかにするため,歯の状態と心血管系疾患ならびに認知症の候補遺伝子との関係を分析した。

遺伝子解析の同意の得られた兵庫県伊丹市,朝来市在住の70歳,80歳の計1855名を対象とした。動脈硬化関連遺伝子ACE, RGS2, 老化関連遺伝子Klotho, 高血圧関連遺伝子CASZ1, CSK, ATP2B1, 長寿・メタボリックシンドローム関連遺伝子DAR, 認知症関連遺伝子のAPOE, TOMM40, BDNF-AS, BLMHそれぞれの一塩基多型(SNP)をTaqMan PCR法により決定した。

その結果,残存歯数は高血圧,糖尿病,認知機能といずれも有意な関連がみられた。また,平均歯周ポケット深さは,高血圧ならびに認知機能と有意な関連がみられた。一方, BDNF-AS, BLMHと歯数,ならびにCSK, RGS2, BDNF-ASと平均歯周ポケット深さとの間に,有意な関連がみられた。一般線型モデルによる分析の結果,高血圧,認知機能を従属変数とした場合,歯数ならびに歯周ポケット深さに交互作用は見られなかった。

以上の結果より,歯数や歯周病と循環器系疾患や認知機能との間には,共通の遺伝素因があることが示唆された。

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8件)

1. Inomata C, Ikebe K, Kagawa R, Okubo H, Sasaki S, Okada T, Takeshita H, Tada S, Matsuda K, Kurushima Y, Kitamura M, Murakami S, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Takahashi R, Arai Y, Maeda Y. (2014). Significance of occlusal force for dietary fiber and vitamin intakes in independently living 70-year-old Japanese: from SONIC (Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians) Study. J Dent 42: 556-564.
2. Okada T, Ikebe K, Inomata C, Takeshita H, Uota M, Mihara Y, Matsuda K, Kitamura M, Murakami S, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Takahashi R, Arai Y, Maeda Y (2014). Association of periodontal status with occlusal force and food acceptability in 70-year-old adults: from SONIC Study. J Oral Rehabil 41: 912-919.
3. Inomata C, Ikebe K, Okada T, Takeshita H, Maeda Y (2015). Impact on dietary intake of removable partial dentures replacing a small number of teeth. Int J Prosthodont 28: 583-5.
4. Takeshita H, Ikebe K, Kagawa R, Okada T, Gondo Y, Nakagawa T, Ishioka Y, Inomata C, Tada S, Matsuda K, Kurushima Y, Enoki K, Kamide K, Masui Y, Takahashi R, Arai Y, Maeda Y (2015). Association of personality traits with oral health-related quality of life independently of objective oral health status: A study of community-dwelling elderly Japanese. J Dent 43: 342-349.
5. Kurushima Y, Ikebe K, Matsuda K, Enoki K, Ogata S, Yamashita M, Murakami S, Maeda Y, Osaka Twin Research Group. (2015). Examination of the Relationship between Oral Health and Arterial Sclerosis without Genetic Confounding through the Study of Older Japanese Twins. PLoS One. 26: 10: e0127642.
6. Okada T, Ikebe K, Kagawa R, Inomata C, Takeshita H, Gondo Y, Ishioka Y, Okubo H, Kamide K, Masui Y, Takahashi R, Arai Y, Thomson WM, Maeda Y (2015). The association between lower occlusal force and slower walking speed mediated by less protein intake: from SONIC study. J Am Geriatr Soc 63: 2382-7.
7. Morris BJ, Kamide K, Gondo Y, Ikebe K, Willcox BJ et al. Association analysis of FOXO3 longevity variants with blood pressure and essential hypertension. Am J Hypertens. 2015 Oct 16. pii:hpv171. [Epub ahead of print]

8. Takeshita H, Ikebe K, Gondo Y, Inagaki H, Masui Y, Inomata C, Mihara Y, Uota M, Matsuda K, Kamide K, Takahashi R, Arai Y, Maeda Y (2016). Association of occlusal force with cognition in independent older Japanese people. JDR Clinical & Translational Research 1: 69-76.

〔学会発表〕(計 76 件)

1. Ikebe K, Mihara Y, Uota M, Okada T, Inomata C, Takeshita H, Kagawa R, Matsuda K, Yoshinaka M, Kamide K, Gondo Y, Masui Y, Maeda Y: Cognitive function and oral perception in independently-living octogenarians. AADR Annual Meeting. (2014/3/20) Charlotte, U. S. A.
2. Mihara Y, Ikebe K, Inomata C, Matsuda K, Kagawa R, Okada T, Takeshita H, Uota M, Okubo H, Sasaki S, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Ishizaki T, Arai Y, Maeda Y: Association of salivary flow rate with dietary intakes in elderly. 92th IADR General Session. (2014/6/26) Cape Town, South Africa.
3. Mihara Y, Ikebe K, Inomata C, Matsuda K, Kagawa R, Okada T, Takeshita H, Uota M, Okubo H, Sasaki S, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Ishizaki T, Arai Y, Maeda Y: Association of salivary flow rate with dietary intakes in elderly. 92th IADR General Session. (2014/6/26) Cape Town, South Africa.
4. Inomata C, Ikebe K, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Takahashi R, Arai Y, Maeda Y: Occlusal force is a better indicator for dietary intakes than number of teeth in 80-year-old persons. GSA (Gerontological Society of America) Scientific Meetings. (2014/11/8) Washington DC, U.S.A.
5. Kurushima Y, Ikebe K, Matsuda K, Ogata S, Hayakawa K, Maeda Y, Osaka Twin Research Group: Do genetic factors have a role in the association between oral health and diabetes mellitus? GSA Scientific Meetings. (2014/11/7) Washington DC, U.S.A.
6. Tada S, Ikebe K, Okada T, Inomata C, Takeshita H, Mihara Y, Uota M, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Ishizaki T, Arai Y, Shintani A, Maeda Y. Relationship between posterior occlusal support and atherosclerosis among 70-years adults. (2015/3/12) Boston, USA.
7. Kurushima Y, Ikebe K, Matsuda K, Enoki K, Ogata S, Yamashita M, Murakami S, Maeda Y. Relationship between Oral Health and Arterial Sclerosis Using Older Twins. Annual meeting of IADR (2015/3/13) Boston, USA.

〔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

前田芳信 (MAEDA, Yoshinobu)

大阪大学大学院歯学研究科 教授

研究者番号: 10144510

(2)研究分担者

池邊一典 (IKEBE, Kazunori)

大阪大学大学院歯学研究科 准教授

研究者番号: 70273696

香川良介 (KAGAWA, Ryosuke)

(平成 25 年度)

大阪大学歯学部附属病院 医員

研究者番号: 40448147

岡田匡史 (OKADA, Tadashi)

(平成 26 年度)

大阪大学歯学部附属病院 医員

研究者番号: 60733186

権藤恭之 (GONDO, Yasuyuki)

大阪大学人間科学研究科 准教授

研究者番号: 40250196

神出 計 (KAMIDE, Kei)

大阪大学医学系研究科 教授

研究者番号: 80393239