

平成30年6月5日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293443

研究課題名(和文) 五島市における口腔と全身健康状態の相互関連性に関する追跡調査

研究課題名(英文) Cohort study on the relationship between oral health and systemic health in Goto City

研究代表者

齋藤 俊行 (SAITO, Toshiyuki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授

研究者番号：10170515

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化症と関連すると考えられている酸化ストレスと、歯周病細菌に対する血清抗体価が関連していることが分かった。さらに、唾液中の抗酸化能、各種サイトカインおよび歯周病の関連性が認められた。五島市の無歯科医2次離島住民において、歯の喪失状況と喪失要因が明らかになった。社会環境要因や余暇活動とオーラルフレイルに關与する舌圧との関連性、また歯数と舌圧との関連性が認められた。

研究成果の概要(英文)：Oxidative stress has been associated with arteriosclerosis. Serum levels of antibody to periodontal bacteria have been recognized to related with arteriosclerosis in adults. Moreover, the relationship among salivary antioxidant activity, cytokines, and periodontitis have been recognized.

The prevalence and causes of losing teeth have been clarified in secondary remote islands in GOTO city. Maximum tongue pressure have been recognized to be associated with social networks, leisure activities and number of present teeth in cross sectional study.

研究分野：社会系歯学

キーワード：口腔保健 歯周病 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

我々は世界で初めて「肥満と歯周病」が関連していることを報告し、その中でメタボリックシンドロームと歯周病との関連性を予測していた (Saito T, et al. Obesity and periodontitis, *New Engl J Med*, 1998)。その後、内臓脂肪の蓄積が歯周病と関連していること (Saito T, et al. Relationship between upper body obesity and periodontitis, *J Dent Res*, 2001) や、さらに糖尿病の状態(耐糖能)にかかわらず、肥満が歯周病と関連している事 (Saito T, et al. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study, *J Periodont Res*, 2005) などを報告した。2007 年にはメタボリックシンドロームの項目数と歯周病が強く関連していることを報告した (Shimazaki Y, Saito T, et al. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study, *J Dent Res*, 2007)。これらのことを踏まえ内臓脂肪から分泌され全身の健康に深くかわるさまざまなアディポカインの研究に着手し、善玉アディポカインであるアディポネクチンが破骨細胞の活性化を抑制する働きがあることを報告した (Yamaguchi N, et al. Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from A. a. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2007. Yamaguchi N, et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling, *FEBS Letters*, 2005)。

一方、歯周病が健常者においても糖尿病の危険因子である可能性について後ろ向きコホート調査で報告し (Saito T, et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study, *J Dent Res*, 2004)、また血液検査の結果から非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を引き起こしている可能性を指摘した (Saito T, et al. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women, *J Int Acad Periodontol*, 2006)。さらに虚血性心疾患のリスクインジケータである CRP 値の軽度上昇 (Saito T, et al. Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men, *J Periodontol*, 2003) や虚血性変化を示す心電図異常との関連性 (Shimazaki Y, Saito T, et al. Relationship between electrocardiographic abnormalities and periodontal disease: the Hisayama study, *J Periodontol*, 2004) について報告している。また、本研究の予備調査でも非糖尿病患者において歯周病の者ほど HbA1c が高く、歯周病が血糖コントロールに影響している可能性が示唆されている (Hayashida H, et al. Relationship between

periodontal status and HbA1c in non-diabetics, *J Publ Health Dent*, 2009)。

疫学調査で得られた血清中の各種アディポカインについて調べたところ、インスリン抵抗性に関連するアディポカインとして 2001 年に発見されたレジスチンの抹消血中の濃度が、歯周病を有する者では有意に高いことがわかった (Saito T, et al. Resistin and Adiponectin in Women with Periodontitis: Hisayama Study, *J Dent Res*, 2008; Furugen R, Hayashida H, et al. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in Japanese elderly people, *J Periodont Res*, 2008)。肥満者では歯周病細菌由来 LPS による刺激で脂肪組織からレジスチンが分泌され、インスリン抵抗性を惹起している可能性がある。またリウマチ患者でもレジスチンが高いことが報告されており、以前からリウマチ患者では歯周疾患が多く、歯周疾患の重症度はリウマチの疾患活動性と連動することなどが報告されてきた。関節内でシトルリン化されたタンパクに対する自己免疫反応がリウマチの発症に重要な役割を果たしている。近年、歯周病細菌 *Porphyromonas gingivalis* (P.g) が唯一このシトルリン化酵素を持っている菌であることが報告され、さらにリウマチ患者の関節内や血清から本菌の DNA が高頻度に検出されることや、P.g に対する血清抗体価が高いことなどが報告されている。

本調査は H17 年に開始し、我々のグループは頸動脈エコーによる内臓中膜肥厚 (IMT) と Cardio-ankle vascular index (CAVI) による全身の動脈硬化と歯周疾患が関連していることを動脈硬化の専門誌に報告した (Hayashida H, Saito T, et al: Association of periodontitis with carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness in community-dwelling people in Japan: the Nagasaki Islands study. *Atherosclerosis*. 229: 186-91, 2013)。一方、末梢血中の活性酸素代謝物 (ROMs: Reactive Oxygen Metabolites) が歯周疾患患者で高く、また P.g に対する IgG 抗体価と相関していることを報告した (Tamaki N, Hayashida H, et al: Oxidative stress and antibody levels to periodontal bacteria in adults: the Nagasaki Islands study. *Oral Dis*. 2013)。

これら多くの現象を関連づけて考察するに、『歯周病は全身の代謝、特に糖代謝や脂質代謝と相互に、インタラクティブに影響し合っている可能性が高い』との結論にたどり着いた。

2. 研究の目的

本研究は歯周病と代謝異常 (糖代謝、脂質代謝)、アディポカインなどとの相互関連性について、また歯周病と動脈硬化との関連性について、さらにリウマチの危険因子として

の歯周病との関連性を明らかにする目的で実施される。

3. 研究の方法

2008 - 2013 年 (H20 ~ 25 年) までの調査結果を元に個人毎のデータベースを作成し、2014 年 (H26 年) 以降の健診結果を追加して、これまでの複数の受診結果をリンク付けしていく。初回受診時をベースラインとし最終受診時をエンドポイントとし、歯周組織状態、その他のすべての健診結果の変化について、またそれらの関連性を総合的に分析する。

4. 研究成果

動脈硬化症と関連すると考えられている酸化ストレスと、歯周病細菌に対する血清抗体価が関連していることが分かった。

唾液中の抗酸化能、各種サイトカインおよび歯周病の関連性が認められた。

五島市の無歯科医 2 次離島住民において、歯の喪失状況と喪失要因が明らかになった。

社会環境要因や余暇活動とオーラルフレイルに関する舌圧との関連性、また歯数と舌圧との関連性が認められた。

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 4 件)

Nagayoshi M, Higashi M, Takamura N, Tamai M, Koyamatsu J, Yamanashi H, Kadota K, Sato S, Koyama Z, Saito T, Maeda T: Social networks, leisure activities and maximum tongue pressure: cross-sectional associations in the Nagasaki Islands Study, *BMJ Open*, 査読有、7: 1-11, 2017
DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014878.

岩崎理浩, 福田英輝, 林田秀明, 北村雅保, 小山善哉, 介田圭, 川崎浩二, 前田隆浩, 齋藤俊行: 無歯科医離島住民における歯の喪失状況と喪失要因に関する研究. *口腔衛生学雑誌*、査読有、66(5): 445-451, 2016
https://doi.org/10.5834/jdh.66.5_445

Tamaki N, Yoshino F, Fukui M, Hayashida H, Yoshida A, Kitamura M, Iwasaki T, Furugen R, Kawasaki K, Nakazato M, Maeda T, Koikeguchi S, Yamamoto T, Lee MC, Ito H0, Saito T: Relationship among salivary antioxidant activity, cytokines, and periodontitis: the Nagasaki Island study. *J Clin Periodontol*. 査読有、42(8): 711-718, 2015. (IF: 4.010)
DOI: 10.1111/jcpe.12438.

Tamaki N, Hayashida H, Fukui M, Kitamura M, Kawasaki K, Nakazato M, Maeda T, Saito T, Ito H. -O.: Oxidative stress and antibody levels to periodontal bacteria in adults: The Nagasaki Islands study. *Oral Dis*. 査読有、20(3): e49-e56, 2014 (IF: 2.404)
DOI: 10.1111/odi.12127.

〔学会発表〕(計 13 件)

北村雅保, 重政昭彦, 北村尊子, 田浦勝彦, 古堅麗子, 小山善哉, 岩崎理浩, 福田英輝, 齋藤俊行: 長崎県歯科疾患実態調査における歯種別にみた現在歯の地域比較. 第 39 回九州口腔衛生学会総会, 2017 年. {*口腔衛生学会誌* 68(1): 47-48 }

北村雅保, 重政昭彦, 古堅麗子, 小山善哉, 川下由美子, 福本恵美子, 田浦勝彦, 園田央互, 岩崎理浩, 林田秀明, 川崎浩二, 福田英輝, 齋藤俊行: 長崎県歯科疾患実態調査にみる現在歯数の経年的推移. 第 66 回日本口腔衛生学会・総会, 2017 年. {*口腔衛生学会誌* 67(2): 141 }

齋藤俊行, 東美穂, 北村雅保, 岩崎理浩, 福田英輝, 林田秀明, 小山善哉, 介田圭, 川崎浩二, 前田隆浩, 永吉真子, 常岡正廣, 高村昇: 地域住民における舌圧と現在歯数の関連性: 五島研究. 第 66 回日本口腔衛生学会・総会, 2017 年. {*口腔衛生学会誌* 67(2): 116 }

小山善哉, 岩崎理浩, 齋藤俊行, 角忠輝, 澤瀬隆: 長崎大学歯学部体験型医療福祉保健実習 五島市におけるサマースクール. 文部科学省課題解決型高度医療人材養成プログラム点景シンポジウム, 2016 年.

福田英輝, 齋藤俊行: 地域住民における口腔関連 QOL (GOHAI) と全身健康関連 QOL (SF36) との関連. 第 75 回日本公衆衛生学会総会, 2016 年.

北村雅保, 山田葵, 李宏美, 岩崎理浩, 介田圭, 古堅麗子, 小山善哉, 林田秀明, 福田英輝, 川崎浩二, 前田隆浩, 齋藤俊行: 島嶼地域における歯周病と現在歯の関連性: 五島研究. 第 38 回九州口腔衛生学会総会, 2016 年. {*プログラム抄録集*, p.12, 2016; *口腔衛生学会誌* 67(1): p.43-44, 2017 }

Fukui M, Miki K, Kitamura M, Hayashida H, Kawasaki K, Orihuela-Campos RC, Tamaki N, Maeda T, Saito T, Ito H0: Porphyromonas gingivalis infection may affect anti-atherosclerotic antibody to phosphorylcholine. 第 65 回日本口腔衛生学会・総会共催 The 12th International Conference of Asian Academy of Preventive Dentistry, 2016. {*口腔衛生学会誌* 66(2):

p.229 , 2016 }

Furugen R, Hayashida H, Kawasaki K, Maeda T, Saito T: Serum PTX3 level is associated with periodontitis in community-dwelling women in Japan. The 32nd World Congress of Biomedical Laboratory Science, 2016. { Program and Abstracts of Papers, p184, 2016 }

小山善哉, 齋藤俊行, 玉川春美, 前田隆造, 澤瀬隆, 中山浩次: 五島市における医療介護職を対象とした摂食・嚥下ケア事業. 第37回九州口腔衛生学会総会, 2015年. { 口腔衛生会誌 66 (1): p.57, 2016 }

Fukui M, Miki K, Kitamura M, Hayashida H, Kawasaki K, Orihuela-Campos RC, Tamaki N, Maeda T, Saito T, Ito H: Atherosclerosis-preventive activity of anti-phosphorylcholine antibody may be interfered by infection with Porphyromonas gingivalis: The Nagasaki Islands study. The 63rd Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, 2015. { Program and Abstracts of Papers, p112, 2015 }

古堅麗子: Porphyromonas gingivalis LPS 刺激によるヒト単球系細胞における Pentraxin 3 産生について. 第63回日本口腔衛生学会総会, 2014. { 口腔衛生学会雑誌, 64 : p.209, 2014 }

目良裕美, 北村雅保, 石田妃加里, 本田政明, 大浦五九子, 長田智貴, 長岡愛理: 島嶼地域の1歳6か月児健康診査におけるう蝕有病状況と関連因子. 第51回長崎県総合公衆衛生研究会, 2014. { 長崎県総合公衆衛生研究会誌, 46 : p.4-5, 2014 }

Ogawa H, Hiroto T, Furugen R, Hayashida H, Saito T, Yoshihara A, Miyazaki H. Periodontal changes and serum resistin concentration among older elderly. IADR, 2014.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕無し

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕ホームページ等
無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 俊行 (SAITO, Toshiyuki)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授
研究者番号: 10170515

(2) 研究分担者

林田 秀明 (HAYASHIDA, Hideaki)
長崎大学・病院(歯学系)・講師
研究者番号: 20238140

前田 隆浩 (MAEDA, Takahiro)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授
研究者番号: 40284674

(3) 連携研究者

川上 純 (KAWAKAMI, Atsushi)
長崎大学, 医歯薬学総合研究科(医学系), 教授
研究者番号: 90325639

北村 雅保 (KITAMURA, Masayasu)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教
研究者番号: 10346918

川崎 浩二 (KAWASAKI, Kouji)

長崎大学・病院(医学系)・准教授
研究者番号: 60161303

(4) 研究協力者

福田 英輝 (FUKUDA, Hideki)
古堅 麗子 (FURUGEN, Reiko)
小山 善哉 (KOYAMA, Zenya)
岩崎 理浩 (IWASAKI, Takahiro)
玉木 直文 (TAMAKI, Naofumi)
福井 誠 (FUKUI, Makoto)