

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462918

研究課題名(和文) 高齢双生児研究：口腔機能と全身の健康状態に関する共分散構造分析

研究課題名(英文) Investigation The relationship between oral function and general health with Twin study

研究代表者

松田 謙一 (Matsuda, Kenichi)

大阪大学・歯学研究科・助教

研究者番号：80448109

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では高齢双生児に対面調査を行い、口腔内の状態を記録するとともに、咬合力や咀嚼能率といった口腔機能の検査、さらに全身的な状態を記録し、それぞれの遺伝的要因について、共分散構造分析を行った。その結果、歯周病や歯の喪失、骨格的要素以外にも、口腔機能といった表現型に対して、影響を与える遺伝因子と環境因子の割合を推定することに成功した。さらに、口腔の骨格的要素は身長や体重と同じく、遺伝因子の影響を強く受ける一方で、歯周病や歯の喪失は環境因子の影響を受けやすいことが示された。そして、口腔機能の一つである咀嚼能率は、環境要因だけでなく、遺伝因子の影響も60%近く受けていることが示された。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted to quantify the genetic and environmental contributions to oral disease and function in twins. Number of teeth, percentage of decayed, filled and missing teeth and periodontal status were recorded. Furthermore, stimulated salivary flow rate, occlusal force and masticatory performance were measured. Univariate genetic analysis with monozygotic and dizygotic twin pairs was conducted to detect the fittest structural equation model of each outcome. Both number of teeth and periodontal status fitted the model composed of common environmental factor and unique environmental factor. Decayed, filled and missing teeth, morphological figures and measurements of oral function fitted the model composed of additive genetic factor and unique environmental factor. The model fitting of each measurement suggested that periodontal disease was mainly affected by environmental factors, while oral functions were influenced by both genetic and environmental factors.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：双子研究 口腔機能

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔と全身疾患に関する研究は古くから行われており、呼吸器疾患 (Azarpazhooh A et al. Periodontol. 2006)、動脈硬化 (Piconi et al. FASEB J. 2009)、心循環器系疾患 (Lockhart et al. Circulation. 2012)、糖尿病 (Demmer et al. Diabetes Care. 2012)、骨粗鬆症 (Martinez-Maestre MA et al. Climacteric. 2010)、認知症 (Okamoto N et al. Brain Research. 2010) など多くの疾患と口腔との関連についての報告がみられる。しかしながら、横断的に調査されているものも多く、様々な疾患で関連の疑われている遺伝的要因を考慮している研究は稀である。また、これまで歯科分野における双生児研究は、カリエスの罹患率に関するもの (Conry et al. Arch Oral Biol. 1993) や、歯の大きさや形態 (Race et al. Twin Res Hum Genet. 2006)、歯周病 (Rintakoski K et al. J Dent Res. 2010) に関するものは比較的多くみられるが、多くの研究が被検者の確保が容易な若年者を対象としており、全身の健康状態により大きな差を生じていると考えられる高齢者を対象にして全身疾患との関連について報告したものは少ない。さらに、口腔内の状態の調査を電話による問診で行っているものや、歯数のみの検討にとどまっているものなどが多く、歯科医師による詳細な検査、ましてや咀嚼能率や咬合力などの口腔の機能の評価まで行っている研究はほとんどみられない。よって現在までのところ、口腔内の状態や口腔機能を正しく評価し、さらに遺伝的要因を考慮したうえで、口腔の要因が全身疾患や健康状態とどのように関連しているかは未だに明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、高齢双生児を対象に歯科既往歴等の問診、口腔内検診、機能検査、レントゲン撮影、研究用模型採得などを行うことで口腔に関する情報の収集を行う。全身の健康状態の評価はセンター内の医学系共同研究者と連携することで、現有疾患の問診や検診だけでなく、血液検査 (貧血、腎・肝臓機能、脂質検査、内分泌機能、免疫機能、遺伝子発現、卵性診断)、心電図検査、超音波エコー検査、骨密度測定、PET検査、認知機能検査に至るまで詳細に行う予定である。さらに、本研究では環境要因について、歯科保健意識や歯科受診行動のみならず、教育歴、職業歴、既往歴、性格、健康志向、食習慣、ライフスタイルや社会経済的要因などの情報収集も行う予定である。以上のような詳細な全身の健康状態のデータを双生児間で比較し、その差に対して、口腔の状態や機能ならびに様々な環境要因がどのように影響しているかを遺伝学的分析法や共分散構造分析などの多変量解析を用いて明らかにしたい。

例えば、遺伝的要因が同じ双生児において、片方にのみ認知症が発症している場合、両者の口腔の状態や機能、それ以外の環境要因などを同時に分析する事で、口腔に関わるどのような要因が認知症の発症に関連しているのか明らかにすることができる。つまり言い換えれば、口腔の健康を保つことが、全身の健康につながるということを社会に広く示せるのではないかと考えている。

3. 研究の方法

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 (以下センターとする)、高齢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双生児のペアとする。

1) 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、補綴状況等を記録する。また、口腔内撮影用デジタルカメラを用いて歯列の状況を画像データとして記録する。

歯周状態の検査:

歯周ポケット検査、動揺度試験、唾液潜血検査を行う。

歯列の形態的検査、咬合状態の検査:

印象採得および咬合採得を行い、得られた研究用模型を咬合器にマウントし、咬合状態や歯列全体の形態について分析する。

(2) レントゲン検査:

パノラマレントゲン撮影を行い、基本的な顎骨の形態や欠損部の吸収状態、歯と歯槽骨の状態や治療歴について画像診断を行う。

(3) 口腔機能検査:

感圧シートを用いた咬頭嵌合位付近の最大咬合力(1)、検査用グミゼリーを用いた咀嚼能率(2)、パラフィンワックス咀嚼による刺激時唾液分泌速度(3)について検査する。

2) 全身状態の評価

(1) 現有疾患の診断

糖尿病・虚血性心疾患・骨粗鬆症などの生活習慣病やリウマチなどの自己免疫疾患や認知機能について診断を行う。またその他にも心電図検査、超音波エコー検査、骨密度測定、PET検査に至るまで詳細に行う予定である。

(2) 血液一般検査

静脈血を採取し、疾患関連臨床検査項目として、貧血、腎・肝臓機能、脂質検査、内分泌機能、免疫機能、遺伝子発現、卵性診断等の検査を行う。

3) 環境要因の収集

歯科保健意識や歯科受診行動のみならず、センター内の共同研究者とデータを共有することによって、教育歴、職業歴、既往歴、性格、健康志向、食習慣、ライフスタイルや社会経済的要因についても分析する。

平成 27 年度ならびに 28 年度両年度も 26 年度と同様に継続して、年間 50 組 100 名の対面調査を行う。調査項目は 26 年度の 2. 方法の 1) ~ 3) と同じである。また、集計したデータを用い統計学的分析を行う。

4) 統計学的分析

得られた各データにおける双生児間での相違度を分析 (co-twin control) し、利用することによって、ペアに生じた差に関連している環境要因について検討する事ができる。また、共分散構造分析 (コレスキーモデル、インディペンデント・パスウェイモデル等) を応用する事で、全身の健康状態をターゲットにして、分析を行う事で、各疾患等に対する環境要因や遺伝要因の寄与率などが検討できる。さらに、モデル構築を進める事により、環境要因の中でも、どのような口腔の状態や機能が全身の健康状態に影響しているかを明らかにすることができる。

4. 研究成果

平成 26 年度には合計で 67 組、134 名の双生児の口腔内調査を実施した。内訳は 7 組 14 名が岩手県、13 組 26 名は大阪府、2 組 4 名は長野県、10 組 20 名は東京都で行った。

また、それまでに得られたデータと合わせて分析を行い、平成 26 年 11 月にワシントンで開かれた GSA (Gerontological Society of America) の学術大会で "Do genetic factors have a role in the association between oral health and diabetes mellitus" というタイトルで、平成 27 年度 3 月にボストンで行われた IADR の第 93 回学術大会において、"Relationship between Oral Health and Arterial Sclerosis Using Older Twins" というタイトルで発表を行った。

平成 27 年度には合計で 21 組、42 名の双生児の調査を実施した。また、平成 27 年 5 月 30 日に行われた日本補綴歯科学会において、「口腔機能における遺伝因子と環境因子：中高年者の双子研究より」というタイトルで、課題口演を行い、優秀賞を受賞した。

本発表では、まず初めにこれまでの成果の一つである、歯周病や歯の喪失、骨格的要素に加えて、口腔機能といった表現型に対して影響を与える遺伝因子と環境因子の割合を推定した結果を示した。続いて、口腔の骨格的要素は身長や体重と同じく、遺伝因子の影響を受ける一方で、歯周病や歯の喪失は環境因子の影響を受けやすいこと、さらに咀嚼能率は、遺伝因子の影響を 60% 近く受けていることを報告した。また、その他に遺伝素因が全く等しいとみなせる一卵性の双子に着目し、双子間の緑

黄色野菜の摂取量の差と口腔機能との関連を検討した。その結果、咀嚼能率の環境因子に影響を受ける部分には、緑黄色野菜の摂取量と有意な関連があることが示された。つまり、歯科治療などの環境因子の影響を受けて、変化する咀嚼能率には、人の健康を維持するのに大切な緑黄色野菜の摂取量との関連があるのではないかと考えられた。

続く平成 28 年度には、合計で 18 組、36 名の双生児の口腔内調査を実施した。

そして、前年度までのデータの分析と研究結果をまとめると、本研究において、歯の状態、歯周病の状態、咬合力、唾液分泌量などが遺伝要因や環境要因の影響をどの程度受けているかについて検討を行ったところ、歯の数や歯周病の有無は環境要因による影響が大きく、逆に咬合力や唾液分泌量などの口腔機能は遺伝要因の影響が大きかったことが明らかになった。また動脈硬化の指標である IMT (頸動脈血管壁の厚み) と口腔内の状態について、多変量解析を行ったところ、歯の数が少ないことが、動脈硬化を説明する環境要因の一つとして選択された。つまり、歯を多く失っていると、動脈硬化を起こしやすいという可能性も示している。

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 2 件)

Influence of genetic and environmental factors on oral diseases and function in aged twins, Y. Kurushima, K. Ikebe, K. Matsuda, K. Enoki, S. Ogata, M. Yamashita, S. Mmurakami, K. Hayakawa, Y. Maeda. Journal of Oral Rehabilitation. 2015; 42: 49-56.

Examination of the Relationship between Oral Health and Arterial Sclerosis without Genetic Confounding through the Study of Older Japanese Twins, Y. Kurushima, K. Ikebe, K. Matsuda, K. Enoki, S. Ogata, M. Yamashita, S. Mmurakami, Y. Maeda. PLOS ONE DOI:10.1371/journal.pone.0127642, 2015

[学会発表] (計 3 件)

Do genetic factors have a role in the association between oral health and diabetes mellitus, Y. Kurushima, K. Ikebe, K. Matsuda, K. Enoki, S. Ogata, GSA Annual Conference, 2014/11/06, Washington DC.

Relationship between Oral Health and Arterial Sclerosis Using Older Twins, Y. Kurushima, K. Ikebe, K. Matsuda, K. Enoki,

S Ogata,93th IADR General Session,
2015/03/11, Boston.

口腔機能における遺伝因子と環境因子：中
高年者の双子研究より，久留島悠子，池邊
一典，松田謙一，榎木香織，八田昂大，山下元
三，村上伸也，前田芳信，第124回日本補綴
歯科学会学術大会，2015/05/30，埼玉。

6. 研究組織

(1)研究代表者

松田 謙一 (MATSUDA KENICHI)
大阪大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：80448109

(3)連携研究者

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