

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26861832

研究課題名(和文)性差歯科医療確立のための歯周病とメタボリック症候群における性差の検討

研究課題名(英文)Gender difference in the association between periodontal disease and metabolic syndrome for establishing gender-specific dentistry

研究代表者

古田 美智子(Furuta, Michiko)

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：20509591

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文): 歯周病とメタボリック症候群の関連性には性差が存在していることが報告されている。本研究は、性差の要因として抗酸化物質であるParaoxonase1(PON1)に焦点を当て、PON1が歯周病とメタボリック症候群に関連するかを男女別で検討した。

2009年と2012年の歯科健診受診者138人を分析対象とした。男性において、3年間で歯周病が悪化した者はメタボリック症候群を有病していた者が多い傾向があった。また、男性ではPON1活性とメタボリック症候群に関連が認められたが、歯周病の変化とは関連性はなかった。女性では歯周病とメタボリック症候群、PON1に関連は認められなかった。

研究成果の概要(英文): Mounting evidence from epidemiological studies indicates the association between periodontal disease and metabolic syndrome. Gender difference in this association has been reported, and is expected to be related to antioxidative factor. This study investigated whether antioxidative factor such as Paraoxonase1 (PON1) was associated with in periodontal disease and metabolic syndrome in males and females.

This study included 138 subjects who received oral examination in 2009 and 2012. Males who developed periodontal disease in 3 years were likely to have metabolic syndrome. In males, PON1 was associated with metabolic syndrome, and but not with periodontal disease. Females did not have the association among periodontal disease, metabolic syndrome, and PON1.

研究分野：予防歯科学

キーワード：歯周病 メタボリックシンドローム 性差 パラオキシナーゼ

1. 研究開始当初の背景

歯周病とメタボリックシンドロームの関連性を示す多くの研究結果が報告される一方で、歯周病やメタボリックシンドロームは女性に比べ男性のほうが有病率は高く、その関連性では、男性に比べて女性のほうが歯周病とメタボリックシンドロームの関係は強いことが報告されている。

メタボリックシンドロームは、炎症反応が促進している状態であり、また酸化反応が促進して酸化ストレス状態である。炎症関連物質であるCRP、IL-6、TNF- α はメタボリックシンドロームと関係があり、これらの炎症関連物質は女性ホルモンによって量が変化するといわれている。また、抗酸化物質であるパラオキシナーゼ1 (paraoxonase1: PON1)はメタボリックシンドロームと関係していることが分かっている。PON1は高比重リポ蛋白質(HDL)と一緒に循環血液中に存在し、過酸化脂質の産生抑制に重要な役割を果たしている。このPON1は抗酸化作用に加え、抗炎症作用にも寄与していると考えられる。最近、PON1が菌のホモセリンラクトン(HSL)-クオラムセンシング(細菌が同種の菌の菌密度を感知し、菌密度に応じた遺伝子や物質の産生をコントロールする機構)の不活性化にも関与しているとの報告がなされており、PON1が生体の免疫防御反応にも関係していると考えられるようになった。HSL-クオラムセンシングは、歯周病の原因菌と考えられている*Porphyromonas gingivalis*にも存在しており、PON1が歯周病と関係している可能性がある。また、PON1は女性ホルモンによって活性が変化することが報告されている。

2. 研究の目的

研究開始当初は、性ホルモンにより血清中濃度が変化するとの報告のある炎症関連物質(CRP、IL-6、TNF- α)、抗酸化物質(PON1)に焦点を当て、歯周病とメタボリック症候群の関連性に影響を及ぼす性差の要因を検討する予定であった。しかし、炎症関連物質の測定が困難となったため、歯周病とメタボリックシンドロームの関係についての論文のレビューを行った後、抗酸化物質が3年間の歯周状態の変化やメタボリックシンドロームに関係するかを男女で検討することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

・対象者

2012年久山町健診で歯科健診を受診した者のうち、2009年久山町健診で歯科健診を受診した50~59歳の者で、血清が凍結保存されている者419人を対象とした。

・歯周状態の変化

歯周病の定義は、Centers for Disease Control and American Academy of Periodontology に基

づき、中等度(Moderate)と重度(Severe)歯周病を下記のとおりとした。

Moderate periodontitis: ≥ 2 interproximal sites with clinical attachment loss (CAL) ≥ 4 mm not on the same tooth or ≥ 2 sites with probing depth (PD) ≥ 5 mm not on the same tooth

Severe periodontitis: ≥ 2 interproximal sites with CAL ≥ 6 mm (not on the same tooth) and ≥ 1 interproximal site with PD ≥ 5 mm

3年間の歯周病の変化に注目し、3年目に歯周病が悪化した群(悪化群)、ベースライン時および3年目ともに歯周病の重症度を維持していた群(維持群)、ベースライン時および3年目ともに歯周病がなかった群(健康群[悪化群と維持群を合わせた人数になるように、性別と喫煙でマッチングして抽出した。])の3群に分けた。

・血清中PON1活性の評価

PON1には複数の遺伝子多型が存在することが知られているが、重要なものは192番目のアミノ酸がグルタミン(Q)かアルギニン(R)であるQ192Rである。Q192Rの遺伝子多型はPON1の活性に大きく影響する。

PON1は複数の異なる酵素活性(パラオキシナーゼ活性、アリルエステラーゼ活性)を持つことが知られている。192番目がアルギニンであるRR型でパラオキシナーゼ活性が高く、PON1活性が高い。一方、QQ型はPON1活性が低く、血清中の脂質過酸化物がRR型に比べ高いといわれている。

本研究では、血清中PON1活性としてパラオキシナーゼ活性・アリルエステラーゼ活性を測定した。

4. 研究成果

・歯周病とメタボリックシンドロームの関係についての論文のレビュー(Current Oral Health Reports に発表)

歯周病とメタボリックシンドロームの関係を評価した先行研究では、メタボリックシンドロームはEuropean Group for the Study of Insulin Resistance、the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)、the joint interim statement (incorporating both the IDF and the AHA/NHLBI definitions)の定義が用いられていた。また、歯周病については様々な定義が用いられており、平均歯周ポケット、歯周ポケット4mm以上あるいは6mm以上、歯周ポケットとアタッチメントロスの組み合わせ、Community Periodontal Index コードなどで歯周病を定義していた。

歯周病とメタボリックシンドロームの関係について調べた先行研究の多くが横断研究で、縦断研究は少ない。横断研究で、男女別の結果に注目すると、男女両方に関係があるもの、男性のみ、あるいは女性のみに関係

があると報告しているものがあり、結果は一貫していなかった(表1)。縦断研究では、メタボリックシンドロームが歯周病に影響していると報告したものは2報あった。前向き研究で、日本の高齢者を対象とした調査では、アタッチメントロスが3mm以上の歯が2本以上を歯周病と定義しており、メタボリックシンドロームの者は、追跡時に歯周病を発症した者が多かったと報告している。後ろ向き研究では、一般的なメタボリックシンドロームの定義を用いておらず、BMI ≥ 25.0 kg/m²、高血圧(収縮期血圧 ≥ 130 mmHg/拡張期血圧 ≥ 85 mmHg)、糖尿病(空腹時血糖 ≥ 126 mg/dl)、脂質異常症(コレステロール ≥ 240 mg/dl)の1項目以上を保有している者は歯周病(CPIコード ≥ 3)が多いと報告している。今後は、さらに縦断研究が必要であるが、歯周病は他と一致した定義を用いて、歯周病とメタボリックシンドロームの関性に性差が認められるかを検討する必要がある。

表1. 歯周病とメタボリックシンドロームの関係における性差

Country	Association*			References
	All	Males	Females	
Cross-sectional				
Japan			+	Shimazaki et al. (2007)
USA	+			D'Aiuto et al. (2008)
Japan	+			Kushiyama et al. (2009)
Japan	+	+	NS	Morita et al. (2009)
Finland	+			Timonen et al. (2010)
Korea	+	+	NS	Han et al. (2010)
USA		NS	+	Andriankaja et al. (2010)
France	+			Benguigui et al. (2010)
Korea	+	+	+	Kwon et al. (2011)
Japan	+			Fukui et al. (2012)
Japan		+ (mean PD ≥ 3.0 , ≥ 3.5)	+ (mean PD ≥ 2.0 , ≥ 2.5 , ≥ 3.0 , ≥ 3.5 mm)	Furuta et al. (2013)
Taiwan		NS	+	Tu et al. (2013)
USA			NS	LaMonte et al. (2014)
Japan	+			Minagawa et al. (2015)
Japan	+	+	+	Kikui et al. (2016)
Longitudinal (effect of MetS on periodontal disease)				
Korea	+			Lee et al. (2014)
Japan	+			Iwasaki et al. (2015)

* +: direct association; NS: no association.

・歯周病の変化

歯周病の定義としてよく用いられている Centers for Disease Control and American Academy of Periodontology に基づき、分析対象者419人の2009年から2012年の歯周病の変化を表2に示す。

表2. 2009年から2012年の歯周病の変化

		2012年歯周病の病態		
		Health	Moderate	Severe
2009年歯周病の病態	Health	268 ^{c)}	21 ^{a)}	2 ^{a)}
	Moderate	62	25 ^{b)}	4 ^{a)}
	Severe	6	14	17 ^{b)}

表2において、2009年(ベースライン時)および2012年(3年目)の歯周病の病態の組み合わせを下記のとおり3群に分けた。

- a) 3年目に歯周病が悪化した群(悪化群: 27人)
- b) ベースライン時および3年目ともに歯周病の重症度を維持していた群(維持群: 42人)
- c) ベースライン時および3年目ともに歯周病がなかった群(健康群: 268人)。データ解析時、悪化群と維持群を合わせた人数になるように、性別と喫煙でマッチングして69人を抽出した。

歯周病の変化におけるベースライン時の特性を表3に示した。

メタボリックシンドロームは、the joint interim statement (incorporating both the IDF and the AHA/NHLBI definitions)の定義を用いて、肥満(腹囲: 男性 ≥ 90 cm、女性 ≥ 80 cm)、高血糖(空腹時血糖 ≥ 100 mg/dl または薬服用)、高中性脂肪(中性脂肪 ≥ 150 mg/dl または薬服用)、低HDL(HDL: 男性 ≤ 40 mg/dl、女性 ≤ 50 mg/dl)、高血圧(収縮期血圧 ≥ 130 mmHg/拡張期血圧 ≥ 85 mmHg または薬服用)のうち3項目以上保有している場合をメタボリックシンドロームありとした。

歯周病を維持している群では、現在喫煙している者が多かった。

表3. 歯周病の変化とベースライン時の特性

	歯周病の変化			
	健康群	悪化群	維持群	
年齢	57.4 \pm 2.3	55.8 \pm 3.4	55.9 \pm 3.1	
男性	58.0%	55.6%	66.7%	
喫煙状態	非喫煙	47.8%	48.1%	38.1%
	過去喫煙	30.4%	40.7%	14.3%
	現在喫煙	21.7%	11.1%	47.6%
腹囲	84.2 \pm 7.5	84.6 \pm 8.0	86.8 \pm 8.5	
空腹時血糖値	104.5 \pm 17.2	105.2 \pm 19.4	107.7 \pm 18.3	
収縮期血圧	129.6 \pm 18.4	121.0 \pm 16.6	127.0 \pm 18.0	
拡張期血圧	81.6 \pm 10.6	76.7 \pm 9.6	81.0 \pm 11.4	
HDLコレステロール	67.0 \pm 19.6	66.6 \pm 17.2	62.5 \pm 16.9	
中性脂肪	122.0 \pm 87.2	125.0 \pm 96.6	136.8 \pm 128.0	
メタボリックシンドローム3項目以上	18.8%	25.9%	28.6%	

・パラオキシナーゼ活性とアрилエステラーゼ活性

PON1 の遺伝子多型をパラオキシナーゼ活性とアрилエステラーゼ活性で推定することができ、図 1 のように RR 型 64 人、RQ 型 63 人、QQ 型 11 人となった。パラオキシナーゼ活性 / アрилエステラーゼ活性の比は RR 型で 9.1 ± 0.3 (平均値 \pm 標準偏差)、QR 型で 4.8 ± 0.3 、QQ 型で 1.7 ± 0.1 であった。

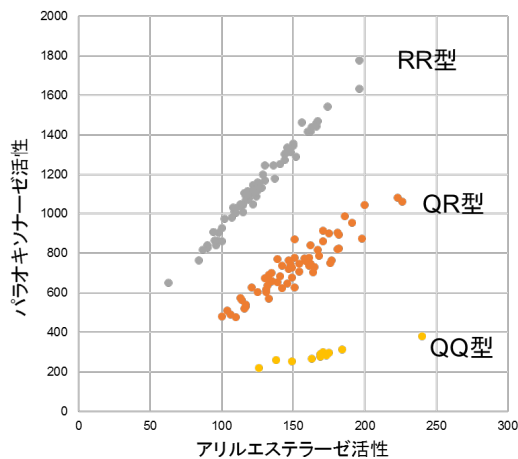


図 1. PON1 の遺伝子多型

・PON1 の遺伝子多型と歯周病の変化、メタボリックシンドロームの関係

表 4 には歯周病の変化とベースライン時のメタボリックシンドロームの関係を示した。男性では、悪化群と維持群でメタボリックシンドロームがある者はそれぞれ 33.3%、32.1% と健康群よりメタボリックシンドロームを有病している傾向はあったが、統計学的な有意差はなかった。女性では両者の関係性は認められなかった。

表 4. 歯周病の変化とベースライン時のメタボリックシンドロームの関係 (χ^2 検定)

メタボリックシンドローム		歯周病の変化			p値
		健康群	悪化群	維持群	
男性	なし	35 (87.5%)	10 (66.7%)	19 (67.9%)	0.094
	あり	5 (12.5%)	5 (33.3%)	9 (32.1%)	
女性	なし	21 (72.4%)	10 (83.3%)	11 (78.6%)	0.737
	あり	8 (27.6%)	2 (16.7%)	3 (21.4%)	
全体	なし	56 (81.2%)	20 (74.1%)	40 (71.4%)	0.466
	あり	13 (18.8%)	7 (25.9%)	12 (28.6%)	

表 5 には歯周病の変化と PON1 の遺伝子多型の関係を示した。男女とも両者の関連性は認められなかった。

表 5. 歯周病の変化と PON1 遺伝子多型の関係 (χ^2 検定)

PON1		歯周病の変化			p値
		健康群	悪化群	維持群	
男性	RR型	17 (42.5%)	8 (53.3%)	13 (46.4%)	0.663
	QR型	21 (52.5%)	5 (33.3%)	12 (42.9%)	
	QQ型	2 (5.0%)	2 (13.3%)	3 (10.7%)	
女性	RR型	15 (57.7%)	4 (33.3%)	7 (50.0%)	0.573
	QR型	11 (44.0%)	7 (58.3%)	7 (50.0%)	
	QQ型	3 (10.3%)	1 (8.3%)	0 (0%)	
全体	RR型	32 (46.4%)	12 (44.4%)	20 (47.6%)	0.976
	QR型	32 (46.4%)	12 (44.4%)	19 (45.2%)	
	QQ型	5 (7.2%)	3 (11.1%)	3 (7.1%)	

表 6 にはベースライン時の PON1 遺伝子多型とメタボリックシンドロームの関係を示した。男性において、QQ 型の者はメタボリックシンドロームを有病している者の割合が 71.4%と、RR 型や QR 型に比べ、顕著に高かった。女性では関連性は認められなかった。

表 6. ベースライン時の PON1 遺伝子多型とメタボリックシンドロームの関係 (χ^2 検定)

メタボリックシンドローム		PON1			p値
		RR型	QR型	QQ型	
男性	なし	33 (86.8%)	29 (76.3%)	2 (28.6%)	0.003
	あり	5 (13.2%)	9 (23.7%)	5 (71.4%)	
女性	なし	19 (73.1%)	20 (80.0%)	3 (75.0%)	0.842
	あり	7 (26.9%)	5 (20.0%)	1 (25.0%)	
全体	なし	52 (81.3%)	49 (77.8%)	5 (45.5%)	0.033
	あり	12 (18.8%)	14 (22.2%)	6 (54.5%)	

男性では、PON1 の遺伝子多型はメタボリックシンドロームの有病と関連が認められたが、歯周病の変化とは関係しなかった。女性では、PON1 の遺伝子多型、歯周病の変化、メタボリックシンドロームは関連性が認められなかった。

・PON1 活性と歯周病の変化、喫煙の関係

歯周病の変化で悪化した群では、現在喫煙者が 47.6%で、健康群や維持群よりもその割合が高かった ($p = 0.005$ 、図 2)。

PON1 活性と喫煙の関係を調べたところ、非喫煙者に比べ、現在喫煙者はパラオキシナーゼ活性が低かった ($p = 0.034$ 、図 3)、アрилエステラーゼ活性とは関連は認められなかった (図 4)。

これは、現在喫煙者ではパラオキシナーゼ活性が低く、つまり抗酸化作用が低くなって、歯周組織状態は悪化しやすいことが示唆される。

図 2. 歯周病の変化と喫煙状況

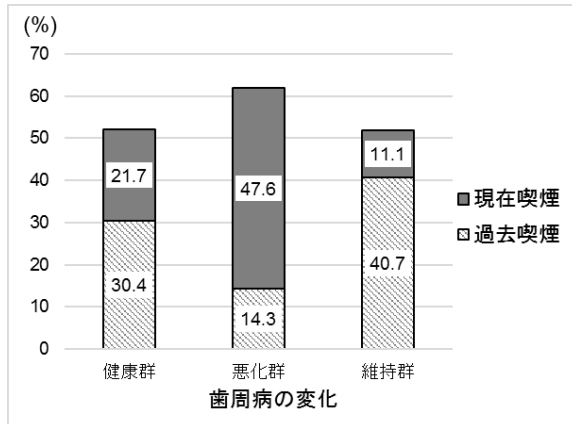


図 3. 喫煙状況によるパラオキシナーゼ活性 (Kruskal-Wallis 検定)

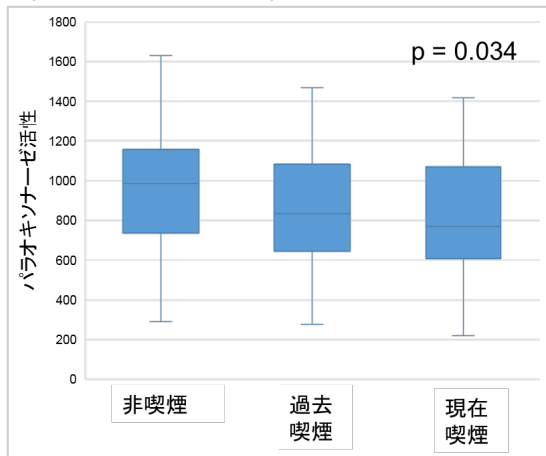
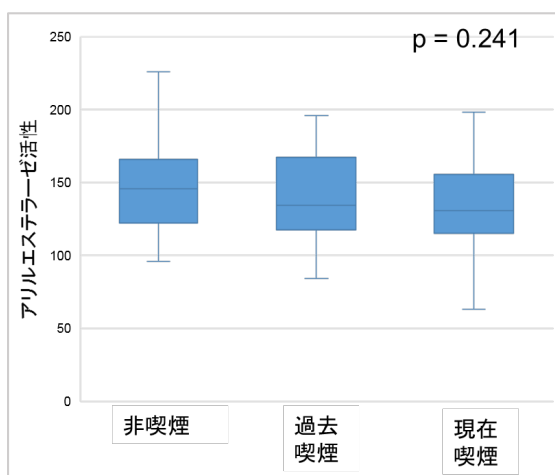


図 4. 喫煙状況によるアリルエステラーゼ活性 (Kruskal-Wallis 検定)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Tanaka A, Takeuchi K, Furuta M, Takeshita T, Suma S, Shinagawa T, Shimazaki Y, Yamashita Y. Relationship of tooth brushing to metabolic syndrome in middle-aged adults. J Clin Periodontol 査読有 45: 538-47, 2018.

Furuta M, Yamashita Y. Epidemiological evidences for the association of obesity and metabolic disorders with oral disease. Curr Oral Health Rep 査読有 4: 51-8, 2017.

Furuta M, Liu A, Shinagawa T, Takeuchi K, Takeshita T, Shimzaki Y, Yamashita Y. Tooth loss and metabolic syndrome in middle-aged Japanese adults. J Clin Periodontol 査読有 43: 482-91, 2016.

〔学会発表〕(計 2 件)

田中照彦, 竹内研時, 古田美智子, 須磨紫乃, 竹下徹, 嶋崎義浩, 品川隆, 山下喜久. メタボリックシンドロームの発症と歯周病および口腔保健行動との関連 5 年間の後ろ向きコホート研究. 第 66 回日本口腔衛生学会・総会. 2017 年 5 月 31 日 - 6 月 2 日 (山形).

Liu A, Furuta M, Takeuchi K, Takeshita T, Shinagawa T, Shimzaki Y, Yamashita Y. Tooth loss and metabolic syndrome. JADR 63rd Annual Meeting. 2015 年 10 月 30 日—31 日 (福岡).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古田美智子 (FURUTA, Michiko)

九州大学・大学院歯学研究科 (研究院)・助教

研究者番号 : 24792356