The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	口腔健康と動脈硬化との関連～双子研究より～
Author(s)	久留島, 悠子
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/52366
rights	This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　久留島　悠子　）	
論文題名	口腔健康と動脈硬化との関連 ～双子研究より～

論文内容の要旨

【目的】

近年，口腔の健康を維持することは，日本人の4大死因である心疾患，脳血管疾患などの動脈硬化性疾患を予防する上で重要であるという報告が多くみられる．しかし，これらの疫学研究では，年齢，性別，喫煙，アルコール摂取，血圧，肥満などの危険因子は考慮されているものの，遺伝の影響は考慮されていない．

行動遺伝学の観点では，人間のあらゆる行動や疾患などの表現型は，遺伝因子と環境因子より構成されているとされ，口腔の疾患や動脈硬化性疾患もまた，遺伝因子と環境因子が複雑に絡み合って生じると考えられる．そのため，環境因子の影響だけでなく，遺伝因子を考慮して研究を行うことは重要である．

そこで本研究は，ヒトにおける研究で唯一遺伝の影響を調整あるいは排除することの可能な双子に注目した．特に一卵性は，遺伝因子(genotype)が同一であることから，表現型(phenotype)に対する環境因子の影響を，正確かつ詳細に分析することが可能である．

本研究は，動脈硬化性疾患のサロゲートエンドマーカーとして，頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（以下CIMT)を用い，口腔健康とCIMTとの関係が，遺伝因子を考慮した上でも成立するのかを，双子を対象とした量的遺伝学の手法を用い，検討することを目的とした．

【方法】

本研究は，大阪大学大学院歯学研究科倫理審査委員会の承認（H21-E2）を得て，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の協力のもとに実施された．平成23年から25年までに，研究に同意し，検診を受けた同性の双子のうち，50歳以上を今回の分析対象者とした．

CIMTの測定は，臨床検査技師が超音波診断装置を用いて行った．分析において，CIMTの最大値（以下IMT-Cmax）を連続変数とする方法，またIMT-Cmax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，二分化したカテゴリカル変数とする方法の二種類を，動脈硬化の指標として用いた．

口腔健康の指標としては，歯数，平均歯周ポケット深さ，4mm以上の歯周ポケット深さの割合，BOPの割合，咬合力，刺激時唾液分泌速度，咀嚼能率を用いた．

分析1では，対象者全体において，全ての変数とIMT-Cmaxまたは動脈硬化の罹患との二変量間の関連を，双子という対象内相関を一般化線形モデルに取り込むことが可能な一般化推定方程式Generalized Estimating Equations (GEE)を用いて，検討した．

次に，分析1において動脈硬化と有意な関連が認められた口腔健康の変数（歯数，平均歯周ポケット深さ，BOPの割合，咀嚼能率）に対して，年齢，性別，BMI，喫煙歴を調整した上で，動脈硬化との関連を，GEEを用いた多変量解析によって検討した（分析2)．

さらに，分析2で唯一統計学的有意差の認められた歯数と動脈硬化との関連を，遺伝の影響を考慮することの可能な分析法を用いて検討した（分析3)．喫煙経験のない一卵性の双子のみを対象に，目的変数をIMT-Cmaxとし，ペア間の歯数の平均値と偏差を説明変数に投入し，双子間の差に注目した回帰分析(Between within model)を行った．この分析では，一卵性ペア間の平均値を歯数の遺伝または共有環境因子とみなし，平均からの偏差を歯数の環境因子とみなすことが可能である．

統計学的分析は，いずれの検定においても有意水準は5%とした．

【結果】

全体の参加者数は338名169ペアであり，そのうち50歳以上で，頸動脈の超音波検査を受けた者は212名であった（平均年齢67.4±10.0歳）．182名（男性：68名，女性：114名）が一卵性，30名（男性：16名，女性：14名）が二卵性であった．

二変量間の関係では，高年齢，喫煙経験あり，歯数が少ない，咀嚼能率が低いほど，IMT-Cmaxは有意に高値であった（分析1）．また，歯数，平均歯周ポケット深さ，4mm以上の歯周ポケット深さの割合，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，BMI，喫煙歴を調整したところ（分析2），歯数のみに有意な負の関連が認められた．5本を単位としたオッズ比は0.72 (95%信頼区間: 0.52, 0.99)であった．

最後に，遺伝因子が等しい一卵性ペア間の差に注目した回帰分析（分析3）を行った結果，歯数（環境因子）とIMT-Cmaxとの間に有意な関連が認められた(p=0.037).

【考察・結論】

口腔健康と動脈硬化性疾患との関係について，懸念されてきたのは，両者に共通の遺伝因子の存在である．二変量間の分析より，平均歯周ポケット深さ，4mm以上の歯周ポケット深さの割合，咀嚼能率は，動脈硬化との間に有意な関連が認められたが，多変量解析では有意でなくなったことより，年齢，性別，BMI，喫煙などの交絡が存在すると推察できる．歯数は，年齢，性別，BMI，喫煙歴を調整した上でも動脈硬化の罹患と有意な関連が認められ，さらに一卵性の双子間の差に注目したBetween within modelより，遺伝因子を調整した上でも，歯数はIMT-Cmaxとの間に有意な関連が認められた．

したがって，年齢，性別，BMI，喫煙歴などの環境因子だけでなく，ほとんどの疫学研究において考慮することが不可能な遺伝因子を考慮した上でも，歯数が減少すると動脈硬化が進行することが示唆された．このことは，歯の喪失が動脈硬化に与える重要な環境（後天的）要因である可能性を示している．中高年齢において口腔の健康を保ち，より多くの歯を残すことが，動脈硬化を予防するために重要であることが量的遺伝学の観点からも明らかとなった．

本研究は，遺伝因子が等しいとみなせる一卵性の双子に注目することで，遺伝因子を調整した上でも，歯数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．

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　久留島　悠子　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教授	前田　芳信
	副 査　教授	村上　伸也
	副 査　准教授	永田　英樹
	副 査　講師	中澤　光博

論文審査の結果の要旨

本研究では，中高年齢の双子を対象に疫学調査を行い，統計学的に遺伝因子を調整した上でも口腔健康と動脈硬化との関連が存在するかを検討することを目的とした．

その結果，二変量間の分析より，歯数，咀嚼能率，平均歯周ポケット深さ，および 4mm 以上の歯周ポケット深さの割合は，動脈硬化との間に有意な関連が認められた．これら 3 つの指標のうち，歯数は，動脈硬化関連因子と考えられる年齢，性別，喫煙歴，BMI を調整した多変量の分析においても，動脈硬化との間に有意な関連を認めた．さらに歯数は，遺伝因子を調整した上でも，環境（後天的）因子として動脈硬化と有意な関連が認められた．

以上の結果は，動脈硬化のリスクを軽減する上で，本結果より歯の喪失を防ぐことの重要性が示された点で，博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める．