

平成30年度 8020 公募研究報告書抄録（採択番号：18-2-03）
研究課題：8020 と長寿について、口腔細菌叢と腸内細菌叢に関する研究
～京丹後長寿コホート研究における医科歯科連携～

研究者名：山本俊郎¹，渡邊能行²，的場聖明³，金村成智¹

所属：¹京都府立医科大学大学院 医学研究科 歯科口腔科学

²京都府立医科大学大学院 医学研究科 地域保健医療疫学

³京都府立医科大学大学院 医学研究科 長寿地域疫学講座

目的

我が国は、80歳以上で20歯を有する者（8020達成者）の割合が40%を超えるようになった。歯の喪失の防止は、寿命の延伸、すなわち長寿に貢献することが示されている（日本歯科医師会，2015）。また、医科では健康寿命の延伸には、腸内細菌の役割について報告されている（新井，日老医誌，2016）。中等度の歯周病患者には、*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) 8.3×10^6 /ml, *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) 2.6×10^6 /ml が存在しているため（von Troil-Linden *et al.*, *J Dent Res*, 1995）、歯周病患者は大量の歯周病原細菌（ヒト唾液産生量 1.0～1.5l/day で換算、1つの歯周病菌だけで約100億個）を飲み込んでいる可能性がある。口腔から *P. gingivalis* を投与すると、腸内細菌叢が変化するとともに（dysbiosis）、腸のバリア機能が低下、炎症を誘発する（Arimatsu K *et al.*, *Sci Rep*, 2014）。また、炎症性腸疾患の患者唾液には *Prevotella* 属の細菌が多く、口腔細菌叢の乱れに炎症性腸疾患が関与する可能性もある（Heba S *et al.*, *DNA Res*, 2014）。そして、慢性歯周炎を有する動脈硬化患者の口腔内からは、口腔内細菌とともに腸内細菌群が高頻度に検出されるが、血管からは *P. gingivalis* が1例のみ検出され、歯周病原細菌よりむしろ多数の口腔細菌や腸内細菌が血管病変のリスク因子となる（Zahra A *et al.*, *J Oral Microbiol*, 2014）。このように、全身の健康には口腔細菌と腸内細菌とが重要な役割を果たしていることが示唆される。

そこで本研究では、100歳以上の人口比率が全国平均の2.8倍である我が国最高の長寿地域（京都府京丹後市）の高齢者の口腔細菌叢と腸内細菌叢に着目、8020達成者と8020未達成者の口腔細菌叢と腸内細菌叢を中心に医科の様々な全身データと歯科データの分析を行う。

研究計画

本研究では、80歳以上の高齢者を対象とした前向きコホート研究を実施する。具体的には、京丹後市立弥栄病院で実施されている医科の長寿健診のなかに、歯科健診を組み入れ、先行研究である岩木コホート研究での健診項目に準じた。今回は、口腔細菌叢検査を中心に8020達成者と未達成者の横断研究とした。

方法

1. 【アンケート】

口腔状態および口腔衛生に関する質問（図 1）。自記式であるが、必要に応じて歯科医師が問診形式で実施する。

2. 【口腔内診査】

3. 【口腔細菌叢検査】

線維型 DNA チップ (DNA チップジェノパール®, 三菱ケミカル) を用いて、以下の通り、口腔内細菌叢の検査を行う。唾液サンプルは綿棒を用いて採取後、綿棒を保存液に入れる。そして、DNA 抽出キットを用いて唾液中の細菌のゲノム DNA を抽出する。その後、歯周病と齲蝕に関連する細菌群の細菌数を解析する。

4. 【唾液検査】

サクソテストを用いた唾液量の測定。

唾液検査用装置 (SiLL-Ha, アークレイ) を用いた歯・歯肉・口腔清潔度の調査を実施。

5. 【舌・口唇運動機能】

口唇や舌の動きの速度やリズムを評価。

6. 【咀嚼能力検査】

咀嚼能力検査装置 (グルコセンサー GS-II, GC) を用いたグミの咀嚼能を評価。

7. 【健診結果を対象者に説明】

倫理面への配慮

測定試料は採取と同時に氏名、住所および生年月日は除去され、照合のための番号を付けた後（連結可能匿名化）、性別、年齢、生活習慣健康調査結果、身体計測値、罹患情報、各種測定データのみを解析に使用する。また、管理運営組織として「管理運営委員会」、外部組織として「審査委員会」を設置する。全てのデータは、管理運営委員会（責任者 的場聖明 教授）が責任をもって管理し、原則として前述した共同研究者以外の者に対して提供、運営させないものとするが、研究を進めていく過程で外部の研究機関とデータを共有する必要性が生じた場合は、管理運営委員会および審査委員会にて厳重な審査を行ったうえで、匿名化された情報のみを提供する。また、本調査・測定で入手し得る個人情報扱う全ての研究者、測定実施者、データ整理者については、事前に全ての個人情報について守秘義務がある事を十分に周知徹底させる。更に、これらの者に個人情報の漏洩またはこれに準ずる行為があった場合、その者に対して法的措置を講じる事もある事を確認し、業務の一部である血液生化学検査を委託する業者、全ゲノム解析を委託する業者、腸内細菌叢の検査を委託する業者に対しても同様の確認を行う。学術研究としての公表については、個人レベルでの情報・データは一切公表せず、京丹後地区、もしくは年齢階級毎の特徴を平均値等により数値化して公表する。なお、遺伝子情報を扱うので本学の定める個人情報管理者（中川正法 教授）の指導下に、遺伝子情報の元となる検体の連結可能匿名化を行う。

なお本研究は、本学医学倫理審査委員会の許可（受付番号：ERB-C-885）を得ている。

結果

8020 達成者はう蝕菌や歯周病菌の保有数が少なく（図 2, 3）、うち一部の症例においては腸内細菌の短鎖脂肪酸や GABA（ガンマ-アミノ酪酸: gamma-aminobutyric acid）産生菌の保有率が高かった（図 4, 5）。また、8020 未達成者は 8020 達成者に比べて咀嚼能力の低下を認めたが、唾液検査、舌・口唇運動機能に差がみられなかった（表 1）。そして、口腔の生活習慣に関するアンケート（表 1）、体重、栄養状態（総タンパク質: TP, 血清アルブミン: ALB）、骨密度にも差がみられなかった。

考察

80 歳以上で 20 歯を有することは、口腔内の細菌環境が良好になるとともに、腸内細菌が食物繊維やオリゴ糖を発酵する際に産生される短鎖脂肪酸や、腸内で産生された脳内の興奮を抑えたりストレスを和らげる働きがある GABA がみられることから、腸内環境も良好である可能性が考えられた。さらに、80 歳以上で 20 歯を有することは口腔機能の廃用症候群を防ぐ一助となっていた。今後、ライフステージに応じた口腔機能管理は、全身の健康にとっても重要であると思われた。未だ調査数は 13 症例であり、今後、調査を重さねることで精度を高める必要がある。また、我々の先行研究（Naito Y *et al.*, *J Clin Biochem Nutr. in press*）では、京都府の地方都市（京都府京丹後市）と都市（京都府京都市）の間の腸内微生物叢に有意差があり、*dysbiosis* が認められた。

今後、口腔細菌叢に関しても我々の先行研究と同様に検討することで、口腔と全身の関係についてさらなる知見が得られる可能性がある。

歯の健康に関するアンケート No.

- ↓
- ① 現在、歯や歯茎の状態は良いですか↓
1. よい 2. わるい
- ② 過去1年間で歯ぐきが腫れたことはありますか。↓
1. 0回 2. 1回 3. 2回 4. 3回以上↓
- ③ 一日に何回、歯を磨きますか 回↓
- ④ 歯磨きはいつしますか (朝食：前・後 昼食：前・後 夕食：前・後 就寝前) ↓
- ⑤ 電動歯ブラシを使用していますか↓
1. 使用していない 2. 普通の(手用)歯ブラシと併用 3. 電動歯ブラシのみ使用↓
- ⑥ 歯みがき粉は使用されていますか 1. はい 2. いいえ↓
- ⑦ 過去1週間に舌の清掃を行いましたか 1. はい (回) 2. いいえ↓
- ⑧ 過去1週間で歯間清掃器具(デンタルフロス、歯間ブラシ)を合計何回使用しましたか↓
 回↓
- ⑨ 過去1週間でデンタルリンス(うがい薬)を合計何回使用しましたか↓
 回↓
- ⑩ 現在、かかりつけの歯科医院はありますか。↓
 1. はい 2. いいえ↓
- ⑪ 過去1年間で歯科医院を何回受診しましたか。↓
1. 0回 2. 1回 3. 2回 4. 3回以上↓
- ⑫ 歯科医院でどのくらいの頻度で歯石除去を受けていますか ↓
1. ほとんど受けていない 2. 年1~2回 3. 年3~5回 4. 年6回以上↓
- ⑬ 歯科医院で、矯正治療を受けたことがありますか。↓
1. はい 2. いいえ ↓
 → 矯正治療で抜歯をしましたか 1. はい (本抜歯した) 2. いいえ↓
- ⑭ 歯が動いたり歯並びが悪くなってきたと思いますか。↓
 1. はい 2. いいえ↓
- ⑮ 口の中が乾いているように感じますか(唾液が少なく感じますか) ↓
1. はい 2. いいえ ↓
 → 口腔乾燥症(ドライマウス)と言われたことがある 1. はい 2. いいえ↓
- ⑯ 取り外しのできる入れ歯(義歯)を使用していますか↓
1. はい 2. いいえ↓
 → 義歯安定剤(ポリグリップなど)は使用していますか 1. はい 2. いいえ↓
・ 義歯の1週間の清掃回数は何回ですか 回↓
 ・ 義歯の清掃に使用しているものはどれですか(複数回答可) ↓
1. ブラシ 2. 化学洗剤(ポリデントなど) 3. 使用していない 4. その他↓

- ⑰ 口を開けたり閉めたりすると痛いですか。↓
 1. はい□□□ 2. いいえ↓
- ⑱ 口を動かすと、顎（あご）からカクカク、コキコキなどの音がしますか。↓
 1. はい□□□ 2. いいえ↓
- ⑲ 口が大きく開かない、または、閉じないなどの開閉障害がありますか。↓
 1. はい□□□ 2. いいえ□□□↓
 ・障害があるとき、口は指3本以上の広さで開きますか□□ 1. はい□□ 2. いいえ↓
- ⑳ 歯、口の中、入れ歯、かぶせ物の問題により、過去1カ月間に次のようなことがありましたか。↓
 一番よくあてはまるものに☑をつけてください（口腔 QOL 試験）。↓

←	全くない←	ほとんどない←	時々ある←	よくある←	いつも←
① 発音しにくかった←	□←	□←	□←	□←	□←
② 味覚が鈍くなったと感じた←	□←	□←	□←	□←	□←
③ 口の中につらい痛みを感じた←	□←	□←	□←	□←	□←
④ 食べていて不快な感じがした←	□←	□←	□←	□←	□←
⑤ 人前を気にした←	□←	□←	□←	□←	□←
⑥ 気が張り詰めたり、緊張したりした←	□←	□←	□←	□←	□←
⑦ 食事が十分にとれなかった←	□←	□←	□←	□←	□←
⑧ 食事を中断しなければならなかった←	□←	□←	□←	□←	□←
⑨ リラックスできなかった←	□←	□←	□←	□←	□←
⑩ 少しでも恥ずかしい思いをした←	□←	□←	□←	□←	□←
⑪ 周囲に対して少しでもイライラした←	□←	□←	□←	□←	□←
⑫ 日常の家事や仕事に差しさわった←	□←	□←	□←	□←	□←
⑬ 日常生活で満足していなかった←	□←	□←	□←	□←	□←

↓

オーラル・ディアドコキネシス↓

パ音：口唇の動きの評価□□□□（□□□□□□□□□□）□回/秒↓

タ音：舌の前方の動きの評価□□（□□□□□□□□□□）□回/秒↓

カ音：舌の後方の動きの評価□□（□□□□□□□□□□）□回/秒↓

図 1 口腔の健康に関するアンケート

Streptococcus mutans

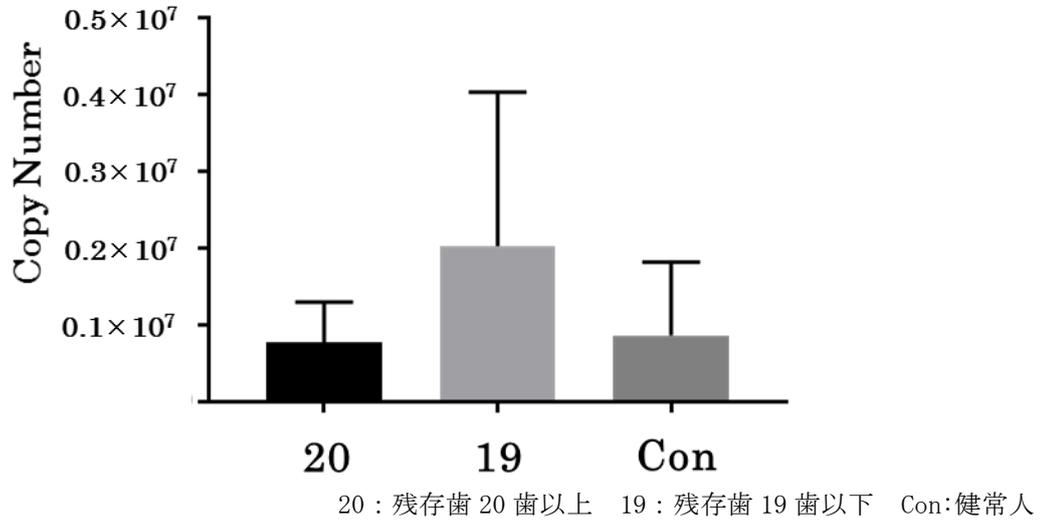


図 2 8020 達成者と 8020 未達成者の *Streptococcus mutans* の保有数

Prevotella nigrescens

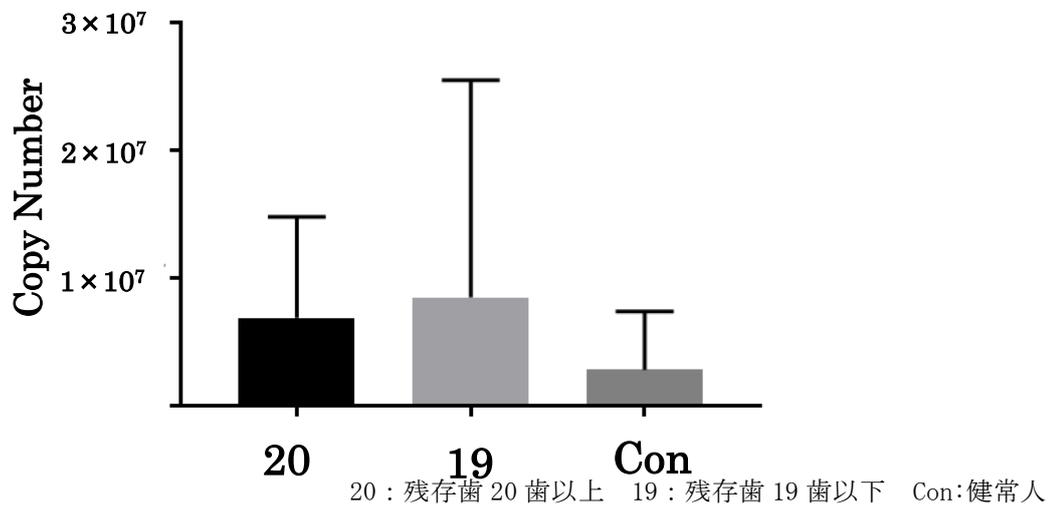


図 3 8020 達成者と 8020 未達成者の *Prevotella nigrescens* の保有数

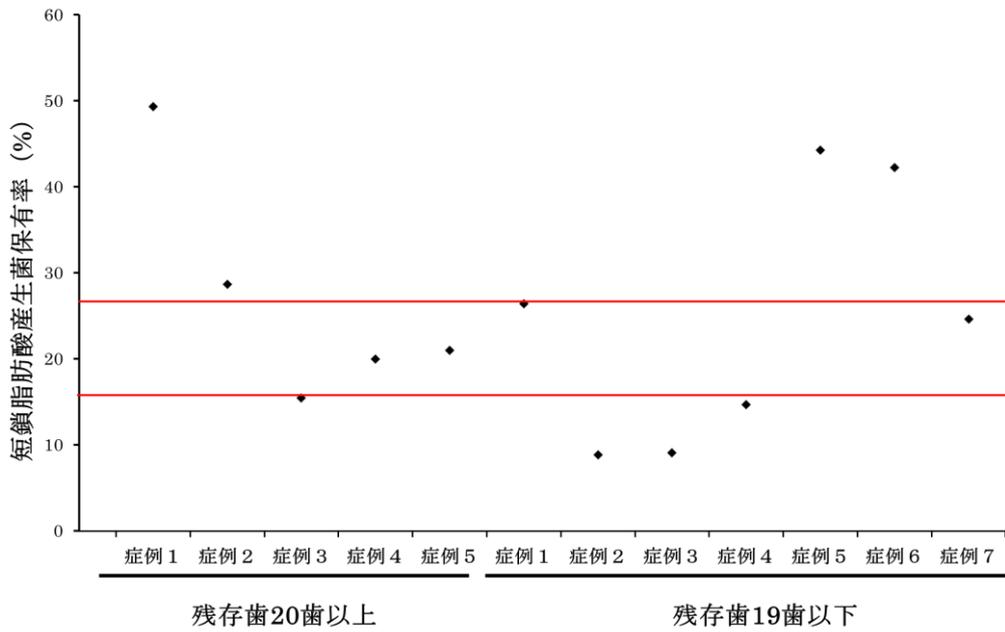


図 4 8020 達成者と 8020 未達成者の短鎖脂肪酸産生菌の保有率

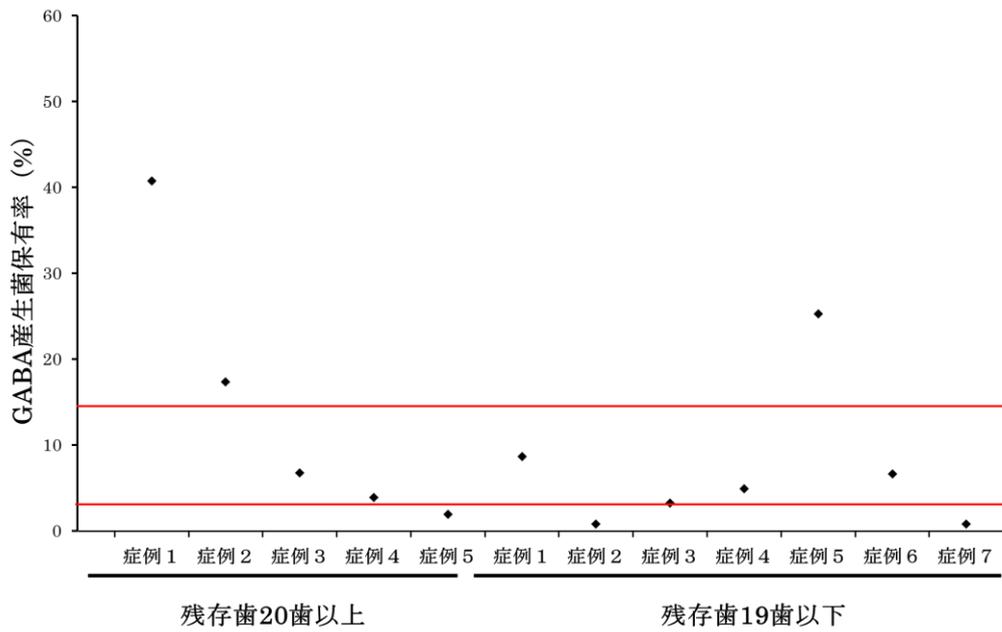


図 5 8020 達成者と 8020 未達成者の GABA 産生菌の保有率

表 1 8020 達成の有無と口腔機能および口腔状態との関連

	8020 達成者	8020 未達成者	p-value
年齢	82.8±5.8	85.8±5.8	0.14
咀嚼能力検査 (mg/dl)	186.0±50.1	119.2±41.6	0.04
唾液検査 (サクソンテスト) (g)	3.1±0.8	3.8±1.4	0.50
口腔 QOL 検査 (点)	0	1.2±2.2	0.38
現在の歯や歯茎の状態			
よい	2	5	0.74
悪い	1	4	
口が渴いているように感じる			
はい	3	5	0.16
いいえ	0	4	