

オミックスデータを用いた口腔状態とメタボロームとの関連

研究分担者 寶澤 篤 東北大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨

メタボローム（生体内代謝物質の総体）の組成と口腔状態との関連が示唆されている。しかしながら、欧米からの知見はあるものの、国内からの報告は少ない。そこで本研究では、東北メディカル・メガバンク機構が行った20歳以上の対象者に対して行った調査をもとに、生体内代謝物質と歯の本数・歯肉出血との関連について検討を行った。説明変数は43種類の代謝物とし、目的変数は歯の本数と、歯肉出血の有無とした。多変量ロジスティック回帰分析の結果、歯の本数については、2-ケトイソカプロン酸が少ないこと、グルタミン酸が多いことが、歯が少ないことと有意に関連していた。一方で、歯肉出血については、リジン、グルタミン酸、オルニチン、アラニン、カルニチン、コハク酸、乳酸、ギ酸が少ないこと、2-ケトイソカプロン酸、グルタミン、3-メチル-2-オキシ酪酸、アセトン、酢酸、グリセロール、グルコースが多いことが歯肉出血を有することと有意に関連しており、代謝物組成が口腔状態、特に、歯肉出血と関連している可能性が示唆された。

研究協力者

木内 桜 東北大学学際科学フロンティア研究所・大学院歯学研究科
中谷 久美 東北大学大学院医学系研究科
竹内 研時 東北大学大学院歯学研究科
小坂 健 東北大学大学院歯学研究科

ことができれば、口腔と全身との関連を説明するメカニズムの解明の一端になりうる。

国外の研究からは、口腔状態と生体内代謝物質との関連が報告されているが^{3,4}、アジア人を対象とした大規模な研究は知る限りない。そこで本研究では生体内代謝物質の組成が歯の本数や歯肉出血と関連しているかについて検討した。

A. 研究目的

う蝕や歯周疾患といった口腔疾患を有している人は世界的に36億9,000万人いると推計され¹、口腔疾患への対策は公衆衛生上の課題である。また、先行研究から口腔と全身の健康との関連が示唆され、口腔と全身状態との関連のメカニズムの解明が望まれる。

近年、生体内の代謝構造をより詳細に把握することができるオミックス解析の技術が発展している。東北メディカル・メガバンク機構のデータには、生体内情報を含むオミックスデータが含まれ、メタボローム（生体内代謝物質の総体）の情報も含まれている²。口腔状態と強く関連する代謝物質を明らかにする

B. 研究方法

1. 対象者とデータ

本研究は、2013年から2016年にかけて宮城県および岩手県で実施された東北メディカル・メガバンク地域住民コホート調査（TMM CommCohort Study）の一次調査のデータを用いた横断研究である。このコホート調査では、20歳以上の者を対象に、出張での健診、地域での健診として生活習慣の健康診査や、歯科医師による歯科健診、採血も実施した。採血した全血液検体は調査センターから輸送され、その後メタボローム解析を実施するま

で凍結保存した。解析対象者は、性別・年齢・従属変数に欠損がない者とした。

2. 従属変数

歯の本数 ($\geq 20/0-19$ 本)、歯肉出血 (歯を有する部位の 25%以上) の有無を用いた。

3. 説明変数

メタボローム解析を行い、測定した 43 種類の必須アミノ酸、非必須アミノ酸、ケトン体、糖代謝物などの代謝物を使用した。代謝物は、解析の際、正規化を行った。

4. 共変量

先行研究に従い、性別、年齢、教育歴、Body Mass Index (BMI)、高血圧、糖尿病、歩行時間を共変量として調整した。

5. 統計解析

43 種類の代謝物を説明変数とし、歯の本数と歯肉出血に対し、共変量を考慮しロジスティック回帰分析を行いオッズ比と 95%信頼区間を算出した。代謝物はそれぞれモデルに投入した。有意差については Bonferroni の補正を行い、 $0.05 \div 43 \approx 0.0012$ で判定した。欠損値については Random Forest を用いた補完を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施は、東北メディカル・メガバンク機構倫理委員会において承認された (初回承認番号: 2019-4-040、最新承認番号: 2024-4-137)。インフォームドコンセントを得た参加者のデータを解析対象とした。

C. 研究結果

12,338 名の対象者 (男性:29.1%) が解析に含まれ、平均年齢は 57.8 (SD=13.4, 範囲: 20~90) 歳であった。記述統計を表 1 に示す。歯の本数が 0 - 19 本の人 1,719 名 (13.9%)、歯肉出血がある人は 4,934 名 (40.0%) であった。

次に多変量解析を行った、歯の本数、歯肉出血に対するオッズ比を図 1 に示す。歯の本数については、2-ケトイソカプロン酸が少ないこと、グルタミン酸が多いことが、歯が少ないことと関連していた。一方で、リジン、グルタミン酸、オルニチン、アラニン、カルニチン、コハク酸、乳酸、ギ酸が少ないこと、2-ケトイソカプロン酸、グルタミン、3-メチル-2-オキシ酪酸、アセトン、酢酸、グリセロール、グルコースが多いことが歯肉出血を有することと関連していた。

D. 考察

本研究の結果から、口腔状態によって全身の代謝物質が異なることが示された。歯の本数と関連する代謝物は少ない一方で、歯肉出血と関連する代謝物は多く存在した。特に、グルコースやグリセロールの増加は糖代謝異常の兆候でもあり、アセトンや酢酸の増加は脂質代謝の亢進を示すため、全身の代謝状態が、歯肉出血を有することと関連している可能性がある。また歯の本数と関連している物質が多くないことについては、歯の本数そのものよりも補綴などにより咬合力が維持されているかどうかの方が関連が強い可能性がある。今後、補綴の状態、咬合力に着目した分析も進めていく予定である。

一方で本研究の限界としては、横断研究デザインのため、因果関係に言及することはできないことが挙げられる。しかし血中の代謝物質が歯の喪失や歯肉炎を惹起するとは考えにくく、口腔状態が血中の代謝物質に影響すると考えてよいと考えている。

E. 結論

本研究結果から、歯肉出血と歯の本数に関連する代謝物が明らかになった。本研究から、代謝物組成が歯肉出血と関連している可能性が示唆されたため、今後、口腔状態と全身との関連について、代謝物質で説明しうるのかといったメカニズムに関する解析も実施する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

木内桜、中谷久美、竹内研時、玉原亨、清水律子、小柴生造、小坂健、寶澤篤、大規模オミックスデータを用いた口腔とメタボロームとの関連、第13回東北大学 若手アンサンブルワークショップ、2024年12月11日(学内)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

<文献>

1. GBD 2021 Oral Disorders Collaborators, Trends in the global, regional, and national burden of oral conditions from 1990 to 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

2021, Lancet 0 (2025).

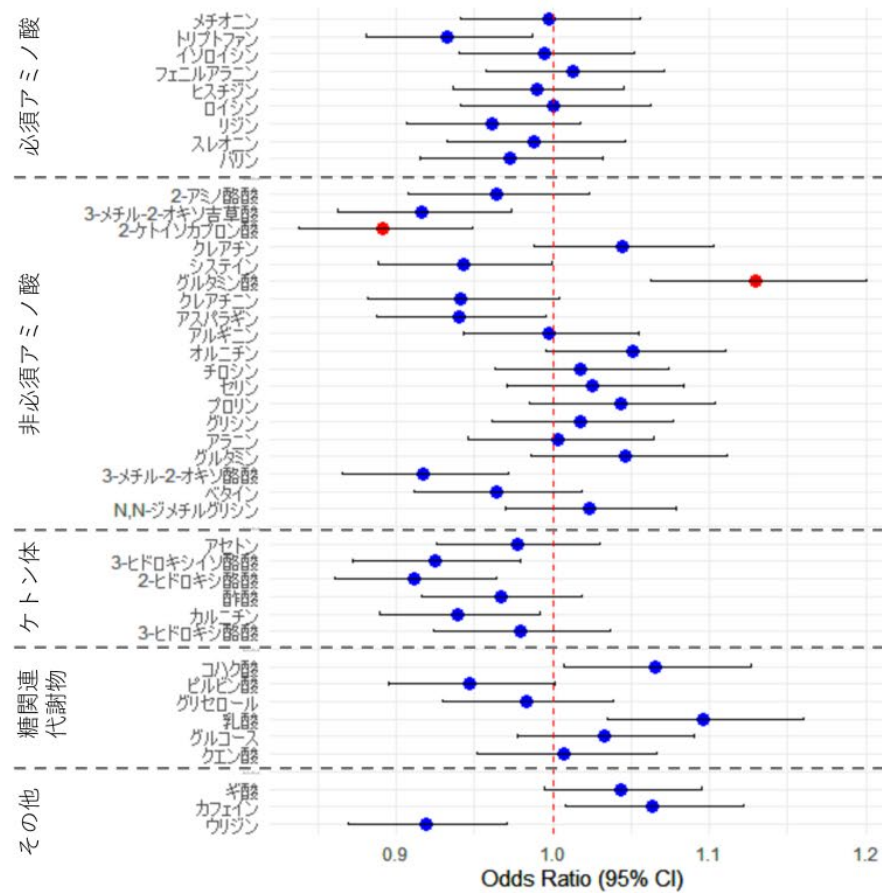
[https://doi.org/10.1016/S0140-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02811-3)

6736(24)02811-3.

2. S. Koshihara, I. Motoike, D. Saigusa, J. Inoue, M. Shirota, Y. Katoh, F. Katsuoka, I. Danjoh, A. Hozawa, S. Kuriyama, N. Minegishi, M. Nagasaki, T. Takai-Igarashi, S. Ogishima, N. Fuse, S. Kure, G. Tamiya, O. Tanabe, J. Yasuda, K. Kinoshita, M. Yamamoto, Omics research project on prospective cohort studies from the Tohoku Medical Megabank Project, Genes Cells 23 (2018) 406–417.
3. A. Salminen, A.M. Määttä, P. Mäntylä, J. Leskelä, M. Pietiäinen, K. Buhlin, A.L. Suominen, S. Paju, W. Sattler, J. Sinisalo, P.J. Pussinen, Systemic metabolic signatures of oral diseases, J. Dent. Res. 103 (2024) 13–21.
4. A.M. Halme, A. Salminen, A.L. Suominen, A. Havulinna, P. Mäntylä, K. Buhlin, S. Paju, S. Männistö, V. Salomaa, W. Sattler, J. Sinisalo, P.J. Pussinen, Metabolic profiling of individuals with missing teeth and tooth loss, J. Dent. Res. (2025). <https://doi.org/10.1177/00220345241298219>.

表1:本研究に含まれた対象者の記述統計(n=12,338)

		全体 (n=12,338)	歯の本数		歯肉出血	
			≥20本 (n=10,619)	0-19本 (n=1,719)	なし (n=7,404)	あり (n=4,934)
性別	男性	3586 (29.1)	3015 (28.4)	571 (33.2)	2080 (28.1)	1506 (30.5)
	女性	8752 (70.9)	7604 (71.6)	1148 (66.8)	5324 (71.9)	3428 (69.5)
年齢(歳)	20-49	3215 (26.1)	3190 (30.0)	25 (1.5)	1926 (26.0)	1289 (26.1)
	50-59	2373 (19.2)	2204 (20.8)	169 (9.8)	1431 (19.3)	942 (19.1)
	69-69	4483 (36.3)	3668 (34.5)	815 (47.4)	2745 (37.1)	1738 (35.2)
	≥70	2267 (18.4)	1557 (14.7)	710 (41.3)	1302 (17.6)	965 (19.6)
教育歴	低	877 (7.1)	597 (5.6)	280 (16.3)	498 (6.7)	379 (7.7)
	中	5946 (48.2)	5024 (47.3)	922 (53.6)	3603 (48.7)	2343 (47.5)
	高	5377 (43.6)	4884 (46.0)	493 (28.7)	3224 (43.5)	2153 (43.6)
	欠損値	138 (1.1)	114 (1.1)	24 (1.4)	79 (1.1)	59 (1.2)
Body Mass Index	低	1038 (8.4)	952 (9.0)	86 (5.0)	676 (9.1)	362 (7.3)
	中	8511 (69.0)	7372 (69.4)	1139 (66.3)	5220 (70.5)	3291 (66.7)
	高	2785 (22.6)	2292 (21.6)	493 (28.7)	1504 (20.3)	1281 (26.0)
	欠損値	4 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)
高血圧	なし	7421 (60.1)	6701 (63.1)	720 (41.9)	4568 (61.7)	2853 (57.8)
	あり	3666 (29.7)	2952 (27.8)	714 (41.5)	2142 (28.9)	1524 (30.9)
	欠損値	1251 (10.1)	966 (9.1)	285 (16.6)	694 (9.4)	557 (11.3)
糖尿病	なし	8716 (70.6)	7779 (73.3)	937 (54.5)	5365 (72.5)	3351 (67.9)
	あり	1600 (13.0)	1282 (12.1)	318 (18.5)	897 (12.1)	703 (14.2)
	欠損値	2022 (16.4)	1558 (14.7)	464 (27.0)	1142 (15.4)	880 (17.8)
歩行時間	30分未満	2205 (17.9)	1939 (18.3)	266 (15.5)	1348 (18.2)	857 (17.4)
	30-59分	3579 (29.0)	3067 (28.9)	512 (29.8)	2117 (28.6)	1462 (29.6)
	60-179分	4250 (34.4)	3638 (34.3)	612 (35.6)	2584 (34.9)	1666 (33.8)
	180分以上	2147 (17.4)	1845 (17.4)	302 (17.6)	1255 (17.0)	892 (18.1)
	欠損値	157 (1.3)	130 (1.2)	27 (1.6)	100 (1.4)	57 (1.2)



歯を0 - 19本有するオッズ比

図 1: 各代謝物と歯肉出血・歯の喪失を有するオッズ比 (n=12,338)

Note: 赤色は有意差のある項目を示す。有意差については Bonferroni の補正を行い、 $0.05 \div 43 \approx 0.0012$ で判定した。性別、年齢、教育歴、BMI、高血圧、糖尿病、歩行時間を調整した。