

高齢者歯科のふたご研究



研究ノート

池 邊 一 典*, 久留島 悠 子**, 前 田 芳 信***

Twin study in geriatric dentistry

Key Words : geriatric dentistry, twin study, genetic and environmental factors

ふたご (双生児) 研究はなぜ重要なのか

人間の心身の特徴や疾患は、遺伝要因と環境要因によって決定されると考えられる。複雑な形質、あるいは多因子が関与する疾患において、それらに影響する遺伝要因と環境要因との相対的な重要度を調べる方法として、双生児研究法はしばしば「ゴールド・スタンダード」とみなされる。双生児は一卵性と二卵性とに分けることができるが、両親から受け継いだ遺伝子に関して、一卵性のペアはその100%

を、二卵性のペアは平均して50%を共有している。それに加えて双生児ペアは、出生前後の生育環境をも共有している。この一卵性と二卵性の類似度の差を利用することで、ある形質や疾患が遺伝・環境の影響をそれぞれどの程度受けているかを推算することが可能である。

こうした手法は量的遺伝学 (quantitative genetics) と呼ばれている。それにより、単に遺伝・環境のそれぞれの影響度を推定するのみならず、関連する形質や疾患群の発症機序に共通して関与する潜在的因子の存在を、モデルによって推定することも可能となる。これらはいずれもふたごのデータを利用した場合においてのみ実現し得る研究法である。

ふたごを用いることの利点は、遺伝要因の研究に限られるものではなく、むしろ環境要因の研究においてその重要性がより明瞭である。一卵性双生児のペアは自然が生んだ遺伝要因の全く等しい2名の人間であり、もしそこに何らかの表現型の相違 (例えばペアの一方のみがある疾病に罹患するなど) がみられれば、それは同一の人間が、異なる環境下で生活し、異なる経験を積み重ねてきた結果、相違が生じたとみなすことができる。

同じ人間を対象に、同じ年齢のときに異なる条件を与え、長期間観察し続け、異なる結果を得ることは、倫理的な観点以前に、理論的に不可能である。しかし、特定の表現型において不一致が見られる一卵性ペア (discordant pair) を調べることは、唯一可能ないわば自然の介入実験に相当する。実際、高齢者の認知症や糖尿病などの生活習慣病において、ペアの一方のみが発症している discordant pair は数多い。従ってペアのそれぞれがこれまで経験してきたライフスタイル上の差異を詳細に調べることによって、非常にユニークで予防医学上極めて有益な知見を得ることが可能である。



* Kazunori IKEBE

大阪大学大学院歯学研究科修了 (1991年)
現在、大阪大学歯学部附属病院講師
International Association for Dental Research, Geriatric dental research group: President
日本補綴歯科学会指導医、日本老年歯科医学会指導医



** Yuko KURUSHIMA

大阪大学歯学部歯学科卒業 (2010年)
現在、大阪大学大学院歯学研究科 在学中
University of Southern Denmark, Department of Epidemiology and Biostatistics
Harvard School of Public Health Department of Epidemiology 留学 (2013年)
2015年 大阪大学大学院歯学研究科 修了見込み



*** Yoshinobu MAEDA

1951年11月生まれ
大阪大学大学院歯学研究科修了 (1981年)
現在、大阪大学大学院 歯学研究科
顎口腔再建学講座 歯科補綴学第2教室 教授
2014年4月から大阪大学歯学部附属病院長
TEL : 06-6879-2954
FAX : 06-6879-2957
E-mail : ymaed@dent.osaka-u.ac.jp

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

我々は、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（代表：大阪大学医学系研究科早川和生教授）のプロジェクト研究に参加する機会を与えられ、同センターの研究者と協力し、高齢者における歯科のふたご研究に取り組んでいる。同センターは、幅広い学術分野の研究者で構成されており、医学・保健学をはじめ、歯学、人間科学、経済学、薬学など大阪大学の全学的組織で研究科横断型のふたご研究を目指している。

双生児の出生率は約1%、一卵性双生児に関しては0.4%であることから、疫学的研究に資する数の双生児の被験者を集めることは極めて難しい。世界には研究目的の双生児コホートがいくつか存在するが、乳幼児から若年成人までとするものが大部分である。近年は、生命科学における双生児研究の有用性の認識が高まっているが、特に成人双生児を管理することは容易ではなく、高齢者のコホートは極めて少ない。この高齢者を中核とする双生児コホートは、我が国で唯一であり、当該分野の世界的パイオニアとして研究推進していくことが大いに期待できる。

我々の高齢者における歯科のふたご研究

これまで歯科分野におけるふたご研究は、被験者の確保が容易な若年者を対象としたものがほとんどであり、歯や歯列形態に関するものが多く、口腔機能に関して皆無である。本研究では、高齢者のふたごについて、加齢によって個人差が大きくなる歯列の形態や歯の欠損、歯周病、口腔機能について、一卵性双生児と二卵性双生児の類似度と相違度から、遺伝因子と環境因子の双方の関与を定量的に解析した。

その結果、歯列の形態的要素である上下顎歯列の幅、口腔機能である咀嚼能率、ならびに齶蝕経験歯率は、比較的高い割合で遺伝の関与がみられた。一方、歯周病、ならびに重篤な歯科疾患の結果である歯の欠損は、環境要因による影響が大きいことが示唆された。

以上より、歯や口腔の形態と機能、また子供の頃から生じる齶蝕は、遺伝の影響があるのに対し、40歳代以降生じることの多い歯周病、またその結果で

ある歯の喪失は、環境による影響が大きいことが示唆された。すなわち、歯周病や歯の喪失は、個人の努力によって予防できることが多いということになる。

「咬合・咀嚼」と「健康長寿」との関係は、歯科医療の永遠のテーマである。しかし、「ヒト」を対象としたレベルの高いエビデンスは未だ確立されていない。その原因の一つとして、心身機能や疾患は、遺伝要因の影響が大きく、個人の遺伝要因は多様であることが挙げられる。

一方、遺伝的要因が完全に一致している一卵性双生児では、幼少期はその表現型が酷似していたが、高齢期になると、外見や健康状態に差異を生じることが少なくない。これは純粋に後天的要因の違いによるものであるが、一卵性双生児について、高齢期の健康や疾患に与える後天的要因の影響を、十分な被験者数で検討した研究は、歯科医学のみならず生命科学全体を見ても前例がない。

我々は、口腔機能と全身疾患の関係について、動脈硬化に注目し、口腔健康と頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（以下IMT）との関係が、遺伝因子を考慮した上でも成立するのかを、量的遺伝学の手法を用い検討した。

その結果、2変量間関係では、高年齢、男性、喫煙経験あり、歯数が少ない、歯周ポケットが深い、咀嚼能率が低いほど、IMT値は有意に高い値となった。次に、多変量解析の結果、年齢、性別、喫煙の有無を調整したところ、歯数のみに動脈硬化と有意な負の関連が認められた。さらに、一卵性ペア全体を抽出し、非喫煙者のみで、ペア間でのIMT値の差を目的変数に、同様にペア間での歯数の差を説明変数とした上で、ふたご内の差を用いた回帰分析を行い、これらの関連を検討した。この分析では一卵性ペアのみを対象とすることによって、遺伝因子の影響を完全に排除した上で、歯数とIMT値との関連性を検討することができる。その結果、歯数の差は、IMTの差と有意な関連が認められた。

年齢、性別、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。口腔の健康を保ち、

中高年齢において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。

最後に

ふたご研究は、ふたごの方のご協力が、成功の鍵を握っています。もしご興味がある方がおられれば、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ホームページ <http://www.twin.med.osaka-u.ac.jp/> をご覧いただき、info@twin.med.osaka-u.ac.jp まで、是非ご一報ください。よろしくお願いたします。

参考文献

Kurushima Y, Ikebe K, Matsuda K, Enoki K, Ogata S, Yamashita M, Murakami S, Hayakawa K, Maeda Y. Influence of genetic and environmental factors on oral diseases and function in aged twins. *J Oral Rehabil.* 2014 Sep 8. doi: 10.1111/joor.12228

謝辞

研究の機会を与えていただいた、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 早川和生教授をはじめ、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皆様に、心よりお礼申し上げます。

