

令和 2 年度
九州歯科大学寄附講座
「歯周医学」
活動報告書

公立大学法人 九州歯科大学

目次

1. はじめに
2. 事業概要
3. 調査事業
4. 西日本産業衛生会におけるアンケート結果
5. 新たな検査機器開発
6. ADCHECK の開発の現状
7. おわりに

1. はじめに

現在、九州歯科大学の設置団体である福岡県は、「ふくおか健康づくり県民運動」を展開し、福岡県民の健康寿命の更なる延伸を目指し、保健・医療関係団体、経済団体、企業、大学、マスコミ、地域団体、行政など、様々な分野の関係団体が一体となって、活発な活動を展開しています。福岡県は、県民の健康づくりを県民運動としてとらえるなか、その活動において以下に掲げる「取組みの3つの柱と行動目標」を発出しています。

・健（検）診受診率の向上

「皆で受けよう！特定健診・がん検診」を合言葉に、特定健診・がん検診を毎年受診するとともに、家族や隣人、同僚にも健（検）診の受診を呼びかけ、県全体で特定健診受診率70%以上、がん検診受診率50%以上を目指します。

・食生活の改善

「皆で食べよう！野菜たっぷりもう一皿」を合言葉に、地域の食材を取り入れたバランスのとれた食事に努め、1日350グラムの野菜摂取を目指します。また、1日あたり小さじ約半分（約2グラム）の減塩を目指します。

・運動習慣の定着

「皆で始めよう！適度な運動」を合言葉に、1回あたり30分以上、週2日以上を目標に、無理のない範囲で運動に取り組み、その取組みを続けます。

一方で、政府は、令和元年6月21日、「経済財政運営と改革の基本方針」（骨太の方針）や「成長戦略実行計画」などを閣議決定しましたが、そのなかで、「成長戦略実行計画」の一つに、予防医療の充実による健康寿命の延伸を掲げています。歯科における歯周病検診は、歯周病と全身疾患との関係が叫ばれているなか、この成長戦略実行計画の健康寿命の延伸に資するものにもかかわらず、国民の歯科健診受診に対する関心はきわめて低く、国民及び県民に広く受け入れられているとは言えない状況です。

繰り返しになりますが、歯科においては、歯科節目健診でも、受診率はきわめて低く、現状では、国及び県の施策に資するとは言い難い状況であることは否めません。では、なぜ歯科健診受診率は低いのでしょうか。まず、その理由としてあげられるのは、健診に係る時間が長く、患者が客観性という観点で納得し難いことが問題点として指摘されています。さらに、現在の歯科健診では数値判定が難しく、そのデータが全身疾患と比較検証するのに適していないことがあげられます。さらに、歯周病と全身疾患との関連がマスコミでも発信されていますが、歯周病の病態を客観的にとらえる診断機器がないことから、新たな歯周病

健診機器の開発が強く求められています。

昨年度、九州歯科大学は、福岡県重点施策の一つとして「歯周病の病態をデジタル表示する診断機器の開発」を提案し実績をあげ、現在、より実用化に近い多項目歯周病診断機器を開発しました。そこで、今年度から、この新たな歯周病診断機器の有効性を検証し、全身疾患との相関を検証するために、本学に産学官金連携による「地域医療調査研究センター」(Dental Center for Regional Medical Survey; DREAMS)を開所して、医療系大学として地域住民の健康増進に資する活動を展開してきました。あわせて、大学として学術的な視点に立ち、寄附講座「歯周医学」を設置して、歯周病と全身疾患との関連を精査する活動を推進してきました。

今回、一年間の活動を報告書としてまとめましたので、ご一読ください。今後、九州歯科大学は、より質の高い歯科健診活動を展開していきます。

2. 事業概要

2.1 寄附講座（歯周医学）・地域医療調査研究センター（DREAMS）設置趣旨

少子高齢者社会を克服するために、厚生労働省は2025年を目途に地域包括ケアシステムの構築を推進しています。また、令和元年6月21日に閣議決定された「成長戦略実行計画」において、予防医療の充実による健康寿命の延伸を掲げています。さらに、歯科における歯周病検診は、歯周病と全身疾患との関係が叫ばれていることから、政府の方針における健康寿命の延伸に資するものであることが求められます。

しかしながら、成人歯科検診における歯周病検診受診率はきわめて低い状況です。その理由として、検診に係る時間がきわめて長いことに加え、現在の検診データが全身疾患と比較検証するのに適していないという報告が散見され、改善の余地を残しています。さらに、喫緊の課題として、歯周病の病態を客観的にとらえる診断機器の開発及び実施体制の構築が強く求められています。

そこで、この新たな歯周病診断機器開発の有効性を検証し、全身疾患との相関を検証するために、本学に産学官金連携による「地域医療調査研究センター」を開設して、医療系大学として地域住民の健康増進に資する活動を展開してきました。

2.2 連携体制

産学官金連携という視点を鑑み、機器開発に係る民間企業、検診事業体、歯科保険医療に健診データを活用する研究活動を志向する企業体、地方自治体、金融界とともに、本学の有期雇用の専任教員が各界からの客員教員とともに、寄附講座（歯周医学）にて、教育・研究活動を展開してきました。



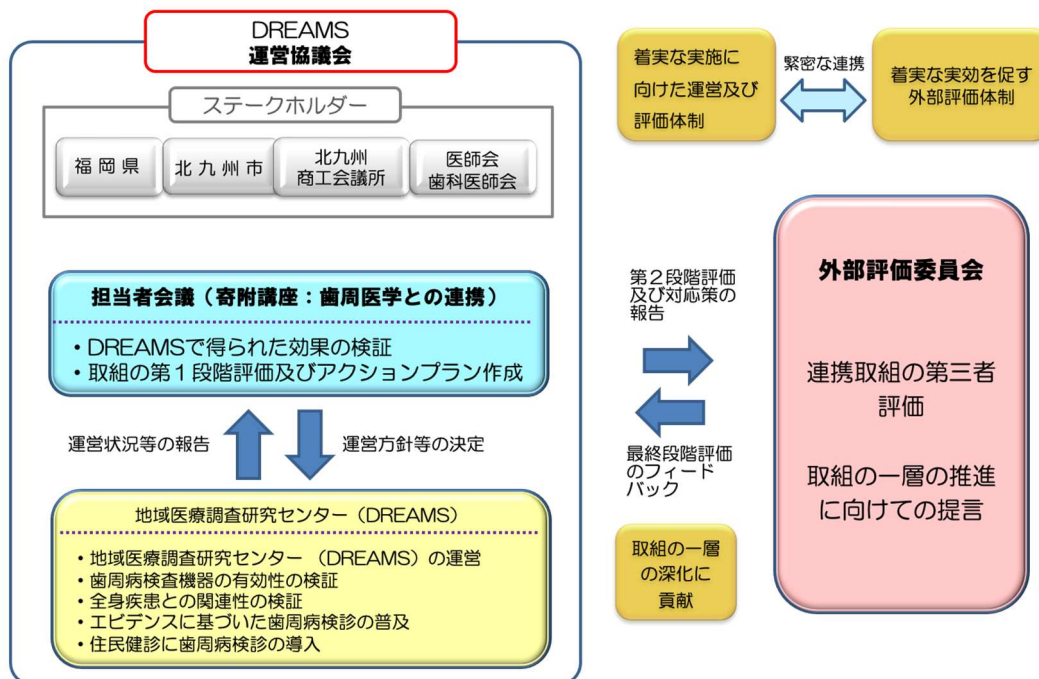
2.3 運営予算

寄附講座及び地域医療調査推進センター活動の趣旨に賛同していただいた各企業体から共同研究費等を募り、寄附講座「歯周医学」を維持します。賛同していただいた企業へは、事業を進めていくなかで、地域医療調査推進センター活動の一環として展開してきた歯周病検診によって得られたデータの解析や医科歯科データの統合分析、そのデータを活用した健康施策事業などを推進し、積極的なフィードバックしてきました。

2.4 事業評価体制

事業の内容及び進捗状況等を客観的かつ多角的な視点での評価を行うことを目的として、外部評価委員会を設置、具体的には、寄附講座（歯周医学）及びDREAMSによる第一段階評価（内部評価）、それらに自治体等のステークホルダーを加えた第二段階評価、第三者による第三段階評価を行うことを想定していました。このように、内部評価を行うとともに外部評価を行うことによって事業をより円滑に効果的に運営とする予定でした。しかしながら、今期においては新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の蔓延により、緊急事態宣言等が発出され、全国的な人流が制限される事態となりました。このようなCOVID-19禍が長期化し、ほん活動を予定通り展開することができませんでした。

地域医療調査研究センター； Dental Center for Regional Medical Survey (DREAMS) 運営協議会及び外部評価（案）



3. 調査事業

3.1 調査の背景・目的

今世紀に入って歯周病有病率は上昇を続けており、平成 28 年歯科疾患実態調査によると 45 歳以上の国民の 2 人に 1 人が歯周病に罹患していると言われていいます。歯周病は進行すると歯の喪失の原因となり、咀嚼機能の低下から個人の栄養状態へ影響を与え、また、糖尿病、心血管疾患、呼吸器疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患など多くの全身疾患に関わっていることを支持するエビデンスが増加しています。

一般的に歯周病は痛みなどの自覚症状のないまま進行するため、定期的な検査による早期発見が重要となります。しかしながら、定期的な歯科受診を行っている者の割合は 30～50 歳代で、地域差はあるものの 5～20%と欧米と比較しても非常に低く、特に日中仕事をしている世代では早期発見の機会を得られていない現状です。従来行われている歯周病検査の欠点として、検査にかかる時間が長いことがあげられ、これが集団検診の中での実施の妨げとなっています。また、検査者の手技に依存する要素があり、検査者内・間の信頼性も高いとは言い難い面があります。

我々は、こうした従来型の歯周病診査・診断法とは異なる新たな方法として ADCHECK（アドチェック）を開発しました。ADCHECK は、舌苔表面の拭い液を試料とし、歯周病細菌が産生する特異的酵素：N-ベンゾイル-DL-アルギニルペプチダーゼを測定する検査であり、実施の簡便さ、非侵襲性、結果の定量性・客観性などの点から、集団検診フィールドにおけるその有用性が期待されます。

今回我々は、定期歯科受診の時間を作ることの難しい労働者を対象として、従来型の歯周ポケット測定を軸とする歯周病検査と ADCHECK の 2 つを実施し、ADCHECK の有用性の検証することを目的とする比較検証研究を展開しました。

本研究は口の健康を把握する機会の少ない労働者に対して歯周組織健康状態情報の提供することができ、それにとともなう口の健康に対する意識向上、そして歯周病の早期発見・早期治療による歯の喪失や全身疾患のリスク低下につながることを期待できます。また、最終的には企業で働く労働者の QOL の維持・向上に貢献できると考えて活動を展開するとともに、被験者の行動変容についても検討しました。

3.2 調査方法

3.2.1 歯・口腔診査

現在歯数、6 点法に基づく歯周組織検査を実施しました。

3.2.2 ADCHECK

検体採取から発色液滴下までは通法通り実施し、得られた結果を目視によるスコアリング、カラーリーダーによる a*値（緑から赤にかけての色味の強さ）測定、そして ADCHECK の結果を自動で読み取るリーダーでの測定、の 3 通りの方法で評価しました。

3.2.3 質問紙調査

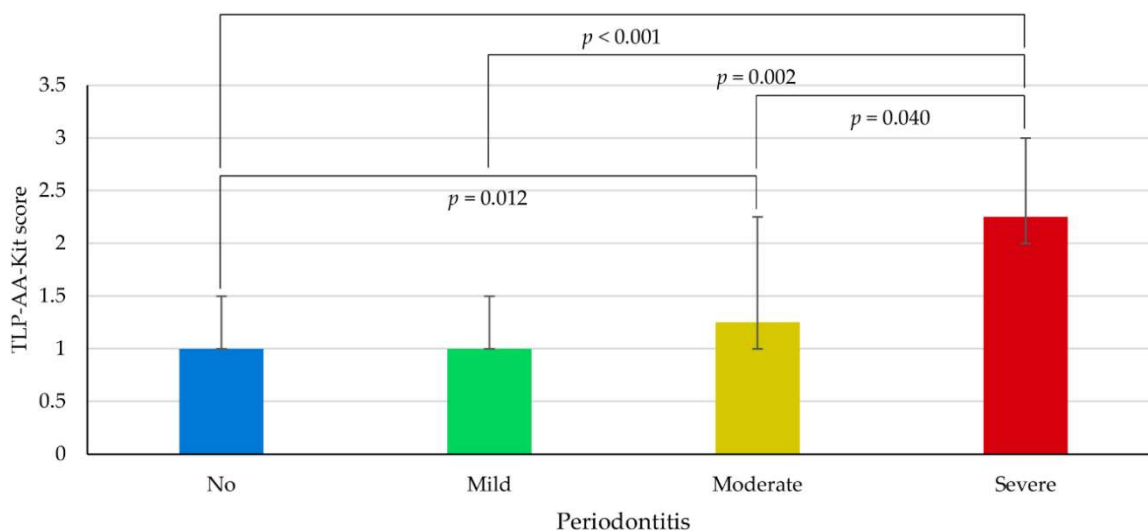
口腔保健行動などについて質問紙を用いて聴取しました。

3.3 結果

2018 年に実施した株式会社安川電機での調査には 105 名の参加を得ることができました。その後、2019 年から 2020 年にかけて実施した一般財団法人西日本産業衛生会及びアドテック株式会社の従業員を対象とした調査には 1045 名が参加、2020 年に実施した豊前市役所での調査には 199 名の職員が参加しました。

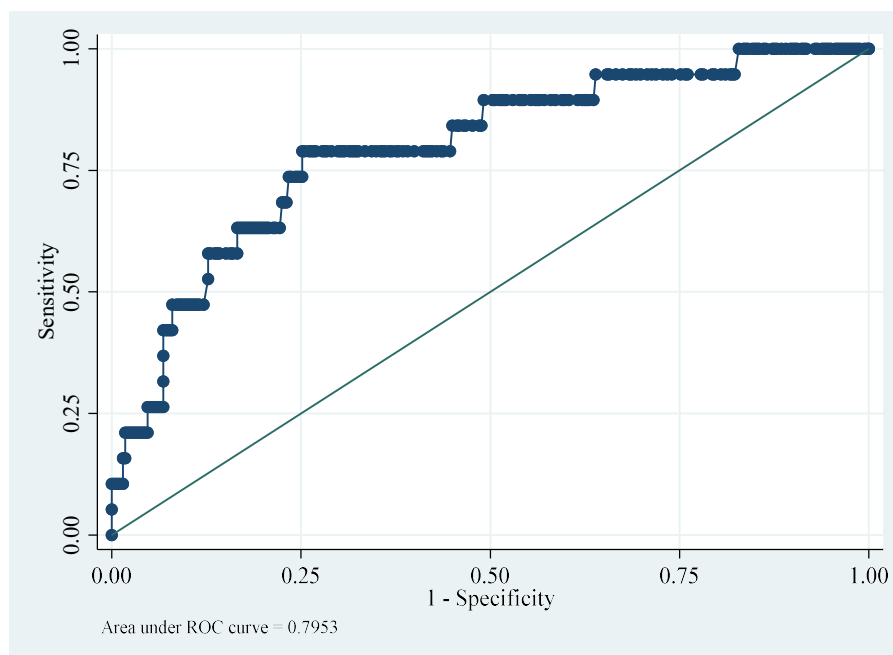
株式会社安川電機での調査では、歯周病重症度をもとに対象者を 4 群（健全・軽度・中等度・重度歯周病）に分け、4 群間での ADCHECK スコアを比較したところ、より重症な群でスコアが有意に高くなりました（図 1）。

図 1. 歯周病重症度別にみた ADCHECK スコア（目視）



一般財団法人西日本産業衛生会及びアドテック株式会社での調査では a*値の重度歯周病判別能を ROC 曲線に描出し評価したところ、AUC は 0.7953 であり、優れた判別能を示しました（図 2）。

図 2. 重度歯周病に対する a*値の ROC 曲線



豊前市役所での調査では、一般財団法人西日本産業衛生会及びアドテック株式会社での調査結果を受けて改良されたリーダーが用いられ、従来型のリーダーと比較して健全・軽度と中等度歯周病の間の ADCHECK の微細な差を判別する能力が向上しました（表 1）。

表 1. 歯周病重症度に応じたリーダースコア（改良機）

		歯周病重症度				p^{*1}
		全体 n= 199	健全・軽度 n= 56	中等度 n= 127	重度 n= 16	
スコア	中央値 (四分位範囲)	2 (1, 3)	2 (1, 2)	2 (1, 3)	3 (2, 3)	<0.01
	平均値 (標準偏差)	2.3 (1)	2.0 (0.9)	2.3 (1)	2.8 (0.9)	n/a

*1 Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test

4. 考察

初期の歯周病は痛みなどの自覚症状のないまま進行するため、定期的な検査による早期発見が重要です。今回、ADCHECK の結果は、歯科医師による歯周病検査結果と関連が認められました。ADCHECK を用いることで迅速かつ非侵襲的に歯周病の疑いのある方をスクリーニングできる可能性が示されました。

4. 西日本産業衛生会におけるアンケート結果

4.1 目的

2019年から2020年にかけて実施した一般財団法人西日本産業衛生会での歯周病検診参加者に従来型の歯周病検査とADCHECKの2つを実施し、検査結果を郵送しました。

検診参加者の本事業に対する反応・評価、そして結果を受けての行動変容（口腔健康行動の変化、歯科医院への受診など）の有無について把握することを目的とした調査もあわせて実施しました。

4.2 調査方法

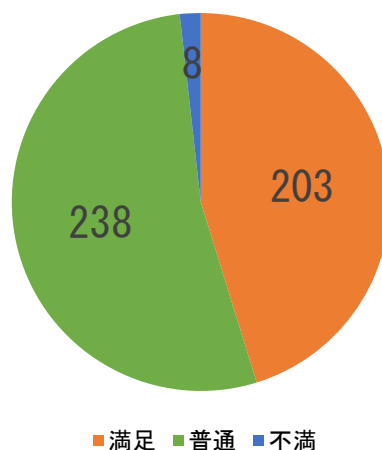
2020年10月23日～2020年11月27日までの5週間を回答期間とし、Microsoft Formsを利用して回答を収集しました。

4.3 結果

回答者数は450名であり、45.6%です。検診に対する評価は98%が「満足または普通」と回答しました（図1）。

図1. 検診に対する評価（満足・普通・不満の三段階）

検診全体をとおして、もっともあてはまる満足度を選択してください。



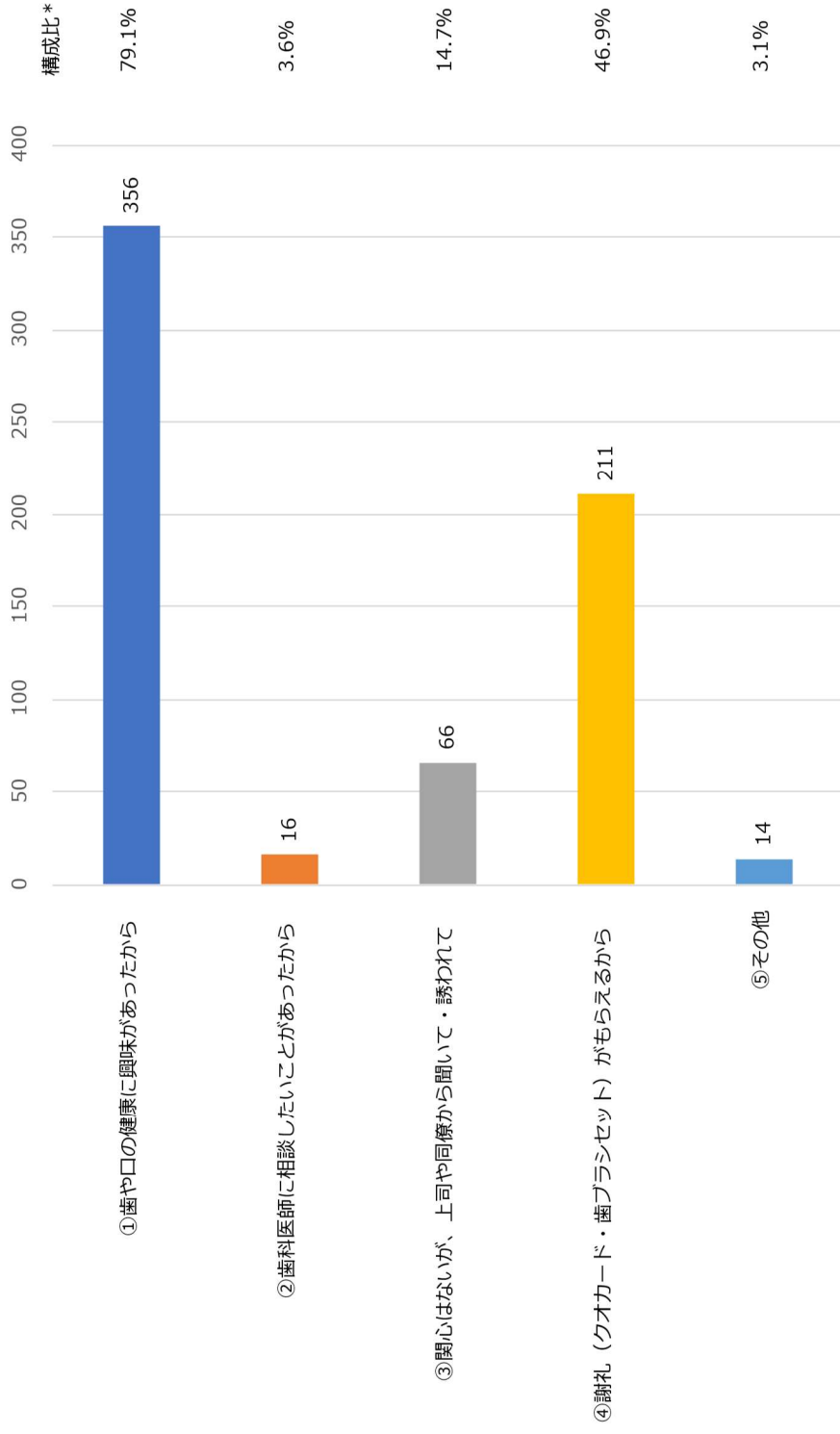
検診に参加した理由として最も多かったのは「歯や口の健康に興味があったから」でした（図2 [別ページ]）。

検診受診後新たに実行したこととして、56.2%が「今までより丁寧な歯磨き」と回答し、「歯科医院を受診」した方も3割を超えていました。また、「デンタルフロスや歯間ブラシの使用」、「洗口剤の使用」、「舌みがき」といった口腔清掃方法を新たに実行した方も1～3割存在しました（図3 [別ページ]）。

4.4 考察

歯周病検診受診者は検診に対して好意的な反応を示し、歯周病検診を受診することによりオーラルケアへの関心度が上昇したことが示唆されました。

受診した理由をお答えください

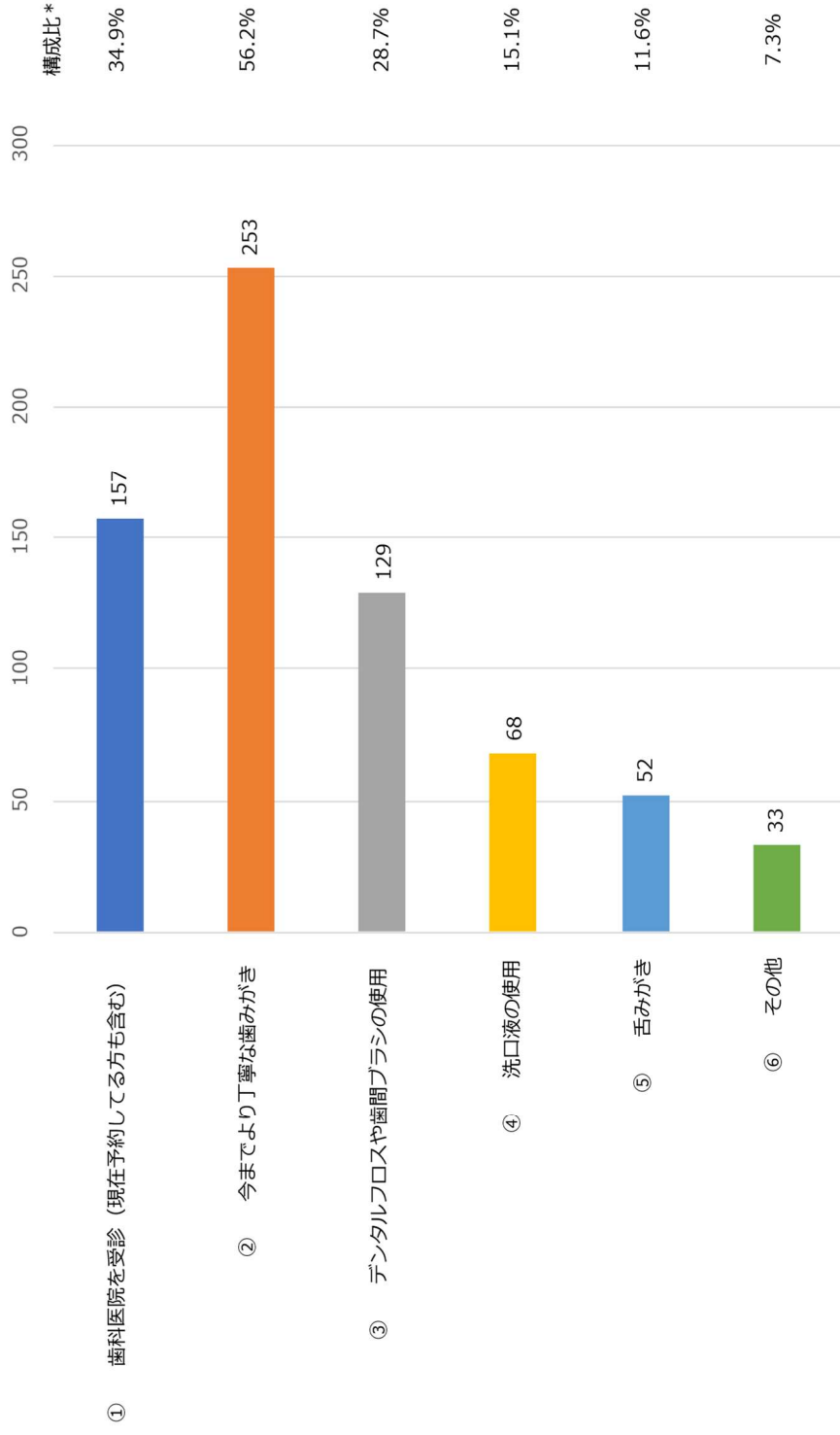


(複数回答可：N = 450、有効回答数 663)

*構成比 = 各設問の回答数 / N (複数回答可のため、すべての構成比を合計する100%を超える。)

図2. 検診受診の理由

検診受診後、新たに実行したことはありますか？



(複数回答可：N = 450、有効回答数 692)

*構成比 = 各設問の回答数 / N (複数回答可のため、すべての構成比を合計する100%を超える。)

図3. 検診受診後の行動変容

5. 新たな検査機器開発

5.1 炎症性メディエーター検出のための免疫クロマトグラフィの開発

歯周組織には、上皮細胞や線維芽細胞に加え、免疫細胞など様々な細胞が存在しています。歯周病患者の歯周組織では、歯周病原性細菌の菌体成分などの刺激を受けた線維芽細胞や、歯周組織に集積した免疫細胞から interleukin-1 β (IL-1 β) や IL-6 及び tumor necrosis factor- α (TNF- α) などの炎症性メディエーターが産生されます。これらの因子を歯周組織局所の炎症反応の指標とするためには、高い精度で簡便な検査システムを構築することが求められます。そこで、免疫クロマトグラフィを応用して、口腔内の炎症性メディエーター量を評価する検査システムの開発を行いました。

5.2 IL-1 β 検出免疫クロマトグラフィの構築

免疫クロマトグラフィでは滴下された検体が、コンジュゲートパッドへ浸透し、検体滴下部に準備された標識抗体と免疫複合体を形成しながら、メンブレンフィルターへ流れていきます（毛細管現象）。免疫複合体は、メンブレンフィルターをゆっくりと移動し、メンブレン上に固定されたキャプチャー抗体と結合するとトラップされて呈色し、目視での判定が可能となります。操作の簡便性や迅速性が利点であり、すでに妊娠検査やインフルエンザ検査などに応用されています（図 1）。免疫クロマトグラフィの構築には、検体中の標的タンパク質を標識するための抗体（標識抗体）とメンブレンを移動した免疫複合体を呈色するためのキャプチャー抗体の 2 種類のモノクローナル抗体の作製が必要です。



図 1 免疫クロマトグラフィの基本構造

BALB/c マウス（メス，7 週齢）

に対して、フロイントアジュバント（免疫応答の増強が目的です）と混合した IL-1 β 抗原 10 μ g を 2 週間おきに 4 回にわたって腹腔内投与を行いました。免疫後のマウスの血清抗体価の上昇を確認した上で、脾臓から抗体産生細胞（B 細胞）を回収します。次に B 細胞と無限の増殖能を有する特殊な細胞（ミエローマ細胞）とを人工的に融合した細胞（ハイブリドーマ）を作製します。このハイブリドーマを個々に培養し、抗原である IL-1 β に対する結合の親和性や特異性に優れたモノクローナル抗体を産生する細胞を選択します。現在、標識抗体及びキャプチャー抗体への使用に適した抗体の組み合わせについて検証中です。今後、速やかに選択した抗体を精製し、免疫クロマトグラフィの試作品を作製する予定です。

5.3 IL-6、TNF- α 、Ameloblastin(AMBN) 検出免疫クロマトグラフィの構築

5.2 と同様の手法を用いて、IL-6 及び TNF- α のモノクローナル抗体を作製し、これを用いた免疫クロマトグラフィを構築しました。この免疫クロマトグラフィの検出感度は、ともに 10 ng/mL でした (図 2)。さらに、これまでの我々の研究で歯周病の病態との関連性が疑われるエナメルマトリックスである AMBN についても免疫クロマトグラフィを構築し、同様の検討を行いました。その結果、50 ng/mL の検出感度が得られました (図 2)。

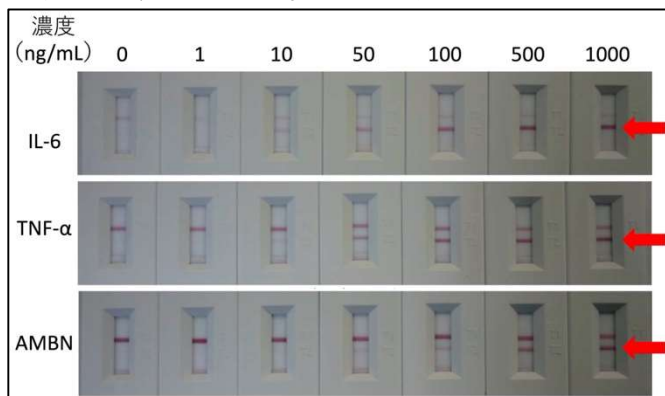


図 2 IL-6、TNF- α 、AMBN の免疫クロマトグラフィ
市販のタンパク質で 30 分間展開した検出結果です。赤矢印は検出ラインを示します。

5.4 IL-6、TNF- α 、AMBN 検出免疫クロマトグラフィの性能試験

検体として、豊前市役所で実施した集団検診(「3. 事業結果概要」を参照)から臨床パラメーターで、歯周炎が健常/軽度、中等度、重度と診断された被検者唾液、計 8 検体を免疫クロマトグラフィに滴下し、展開しました。図 3 に示すように、検体はサンプルパッド上で十分に展開可能であることが確認され、重度歯周炎群では検出ラインにバンドを目視で確認されるものがありました。しかしながら、唾液は夾雑な物質であり、データの特異性や安定性に問題点もあるため、今後は歯肉から滲出される組織液(歯肉溝滲出液)を検体とした性能試験を行います。

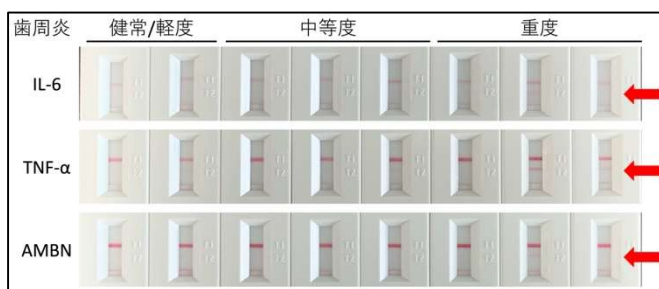


図 3 唾液検体を使用した免疫クロマトグラフィの性能試験
滴下後、30 分間の検出結果です。赤矢印は検出ラインを示します。

5.5 将来の展望

今回、作製した免疫クロマトグラフィについては、高感度化や測定時間の短縮を目指して、デバイス及びサンプル双方向からのアプローチによる改良に取り組んでいます。これらの課題をクリアした後、検出ラインの強度について後述の ADCHECK 同様、測定リーダーを使用した分析を行うことで、歯周組織局所の炎症反応を数値化することが可能となり、個々の詳細な歯周組織の状態を評価可能な検査機器の開発に繋がると考えています。

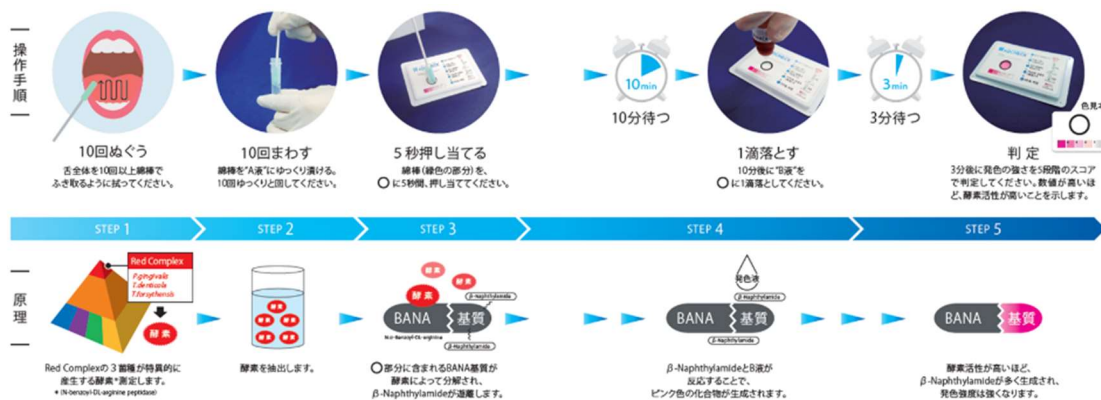
6. ADCHECK の開発の現状

6.1 本試薬のコンセプト

- ✓ 歯周病 3 大原因菌の酵素活性を半定量的に測定
- ✓ 舌を綿棒で拭うだけ (非侵襲的)
- ✓ 1 3 分判定で簡便
- ✓ 安価



操作手順と原理



6.2 発色強度

酵素活性によって、7段階の発色強度に分類でき、臨床データをもとに歯周病リスクの分類を行いました。



スコア値が A の場合
口腔内がとてきれいです。

スコア値 A は、歯周病のリスクが最も低い状態を示しています。歯肉が赤く腫れていない、歯垢が少なく、歯茎が歯肉に接している状態です。

スコア値が B C の場合
軽度の歯周炎のリスクが考えられます。

歯肉が赤く腫れている、歯垢が多く付着している状態です。歯茎が歯肉から少し離れた状態です。

スコア値が D E F G の場合
重度の歯周炎のリスクが考えられます。

歯肉が赤く腫れている、歯垢が多く付着している状態です。歯茎が歯肉から大きく離れた状態です。

判定結果		
リター	目視判定	判定写真
A	1	
B	1.5	
C	1.75	

判定結果		
リター	目視判定	判定写真
D	2	
E	3	
F	4	
G	5	

6.3 測定リーダー

ラズベリーパイをベースとした基盤に、カメラ画像解析技術とパイソンを用いた解析プログラムを用いて、発色強度を自動判定する測定リーダーの開発を実施しました。

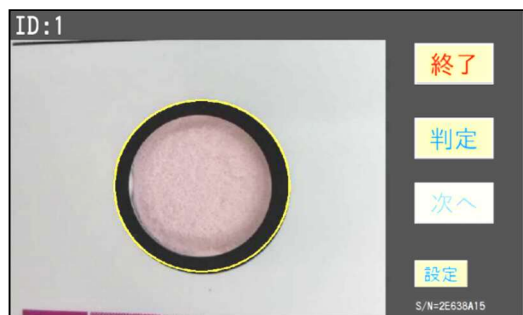
データ通信による測定データの自動解析システムの開発を行っており、今後、AI 技術を用いて判定システムについても研究中です。



6.4 判定画面

既存測定リーダーは、発色ラインに LED を照射し、吸光度にて、発色ライン強度を数値化しています。高感度で検出できるが、高価であるため研究用や品質管理用として使用されることが多いです。

今回開発する測定リーダーは、L, a, b の色空間 (Fig. 3) を使用する。明度を L*、色相と彩度を示す色度を a*、b* で表します。a* は赤方向、-a* は緑方向、そして b* は黄方向、-b* は青方向を示すため、「a*」を用いて数値化を行い、数値情報と目視レベルとの相関データを取得し、7 段階のスコア値を設定しました。



7. おわりに

今年度、九州歯科大学では、学内に、寄附講座「歯周医学」及び「地域医療調査研究センター(DREAMS)」を設置して、専任ならびに兼任教員、事務員を配置して、客員教授とともに、歯周病検診の構築、信頼性及び生活習慣病をはじめとする全身疾患の予知及び重症化予防を通じた健康増進活動を展開し、確実な成果をあげることができました。

今後、2年間を目途に一連の活動を総括して、歯周病と全身疾患との関連について、エビデンスベースで世界に向けて発信します。このことにより、真の意味での「歯周医学」の学問体制を確立し、医療系大学として、東南アジアをはじめとして全世界に発信しています。あわせて、新たな歯周病リスク検査の市場を目指し、新たな歯科健診を通じて新たな社会貢献活動を展開していきます。

【組織構成】

公立大学法人 九州歯科大学

寄附講座（歯周医学講座）及び地域医療調査研究センター（Dental Center for Regional Medical Survey; DREAMS）

統括責任者：西原達次

構成員：有吉渉、吉岡香絵、井上真紀、磯部彩香、山口紫乃

岩崎正則（客員教授）、小林薫（口腔保健学科修士課程1年）

【共同研究会社】

アドテック株式会社

H. U. グループホールディングス

株式会社モリタ