

## う蝕病原性細菌が脳血管疾患に及ぼす影響の追究

大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子感染制御学講座（小児歯科学教室） 野村良太、仲野和彦

口腔には700種類もの細菌が存在しており、大腸と並んで人体において最も多くの細菌種が生息する。拔牙や歯石除去などの観血的な歯科処置や日常生活におけるブラッシングにより、口腔細菌は血液中に侵入することが知られている<sup>1)</sup>。また、重度う蝕で歯冠が崩壊して歯髄腔と称される歯髄（神経）と毛細血管に富む組織が露出した場合や、重度の歯周炎で歯周ポケット内に潰瘍が生じた場合においても、持続的な菌血症が誘発されると考えられている<sup>1)</sup>。健常者では、血液中の口腔細菌は免疫系によりすみやかに排除されるため問題が生じることは稀であるが、何らかの基礎疾患を有する患者では、血液中に侵入した口腔細菌が全身疾患に関わることがある。

口腔常在菌のうち、*Streptococcus mutans*はう蝕の主要な原因細菌として知られている。*S. mutans*は砂糖を代謝して粘着性のグルカンと呼ばれる多糖を作り出し歯面に強固に付着するとともに、酸を産生して歯質を脱灰することによりう蝕を誘発する。2004年に、*S. mutans*の菌体表層に発現する分子量約120 kDaのコラーゲン結合タンパク（Collagen-binding protein; CBP）であるCnmの詳細が明らかにされた<sup>2)</sup>。その後、2012年にはCnmと相同性を有するもう一つのCBPとしてCbmが同定された<sup>3)</sup>。これらのCBP陽性の*S. mutans*は、各種コラーゲンへの高い結合能を有し、コラーゲンに富む歯髄細胞や血管内皮細胞に対して高い付着能を示す<sup>4) 5)</sup>（図1）。Cnm陽性の*S. mutans*は、健常者の口腔から約10~20%の頻度で検出され<sup>1)</sup>、Cbmは約2%の頻度で検出される<sup>3)</sup>。

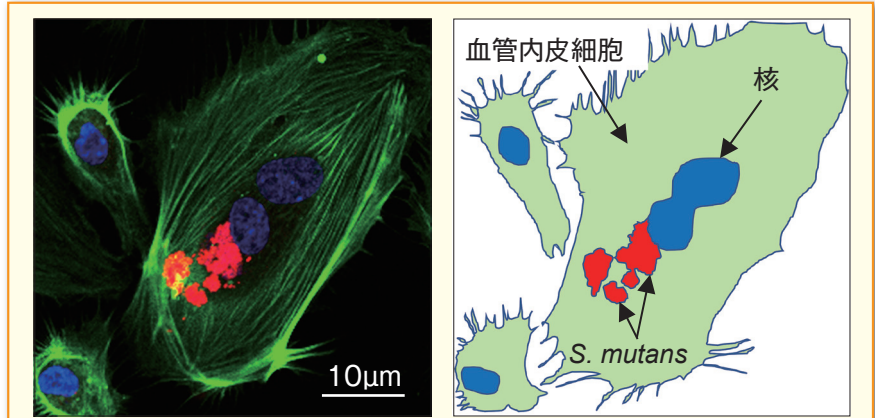


図2. 血管内皮細胞に付着するCBP陽性*S. mutans*  
(共焦点レーザー顕微鏡像)

*S. mutans*をはじめとする口腔レンサ球菌種は、古くから感染性心内膜炎の起炎菌であることが知られている<sup>1)</sup>。これまでに、CBP陽性の*S. mutans*が感染性心内膜炎発症に対して高リスク株であることを様々な角度から分析してきた。動物実験では、ラットの頸動脈からカテーテルを挿入して大動脈弁に傷害を与えた後に*S. mutans*を頸静脈投与すると、CBP陽性*S. mutans*を感染させたラットでは大動脈弁に菌塊形成が生じることを明らかにした<sup>6)</sup>。また、感染性心内膜炎の診断のもとに心臓弁置換術を施行された患者を対象とした研究では、PCR法により*S. mutans*に陽性反応を示した心臓弁検体のほとんどがCBPをコードする遺伝子に対して陽性反応を示した<sup>4)</sup>。

感染性心内膜炎では中枢神経合併症が高頻度に認められる<sup>1)</sup>。そこで我々は、CBP陽性*S. mutans*が脳血管疾患に及ぼす影響に着目して、ヒトを対象とした疫学的研究を行ってきた。脳出血の治療中もしくは治療後の患者のうち口腔内から*S. mutans*の存在が確認された41名の対象では、CBP陽性*S. mutans*が20名（48.8%）の割合で検出され、本菌が存在することにより脳出血のリスクが4~5倍上昇することを突き止めた（図2）<sup>7)</sup>。その後、脳血管疾患患者429名を対象とした検討から、CBP陽性*S. mutans*は脳出血患者だけでなく心原性脳塞栓症や破裂脳動脈瘤の患者の口腔からも高い頻度で検出されることを明らかにした<sup>8)</sup>。急性脳卒中患者99名の脳MRI画像を用いた分析では、CBP陽性*S. mutans*と脳微小出血の増加との間に相関を認め<sup>9)</sup>、70歳以上の健常者ではCBP陽性*S. mutans*を保有することにより脳微小出血を発症するリスクが約14倍上昇するとともに<sup>10)</sup>、認知機能が低下することを示した。

CBP陽性*S. mutans*が脳血管疾患に関わることを検証するために、我々はBalb/c系マウスの中大脳動脈傷害モデルを用いて、脳出血におけるCBP陽性*S. mutans*による影響を評価した<sup>7)</sup>。このモデルでは、マウスの中大脳動脈を露出させて光照射を行い、頸静脈から投与された光増感剤から発生した活性酸素により軽度の脳出血を誘発させた。その後、CBP陽性*S. mutans*を頸静脈から投与して24時間後に摘出した脳組織の観察を行うと、中大脳動脈を傷害させた側に生じた脳出血の著しい悪化が認められた。

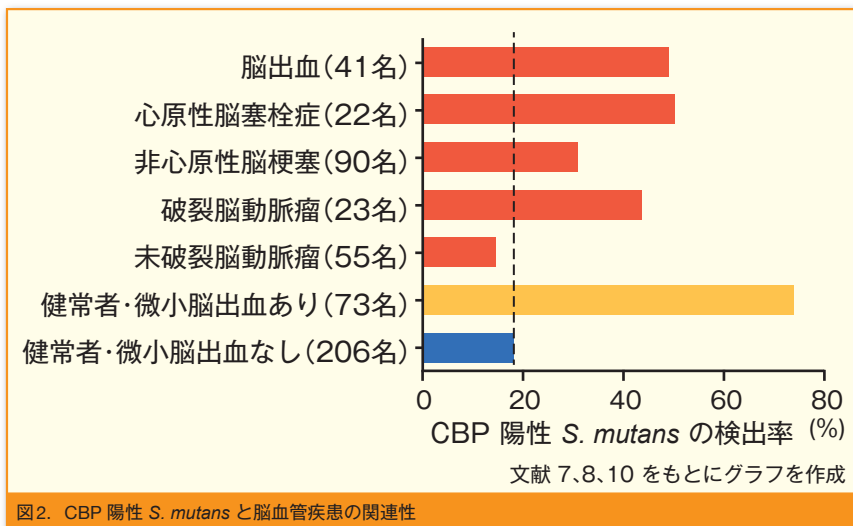


図2. CBP 陽性 *S. mutans* と脳血管疾患の関連性

この脳出血は、傷害部位で露出した脳血管内皮のコラーゲン線維にCBP陽性*S. mutans*が付着することにより、同部への血小板の凝集が阻害され出血が延長した結果生じるものと考えられている。

前述のマウスを用いた脳出血モデルは、手技に熟練を要し結果にばらつきが生じやすい上に分析可能な数に限界があることから、現在は脳卒中易発症高血圧ラット (SHRSP/Izm) を用いた研究に従事している。これまでの検討から、CBP陽性*S. mutans*を投与したSHRSP/Izmでは、脳出血面積の増加に加えて四肢の屈曲、前肢の運動機能や姿勢反射などの神経学的な異常が認められた<sup>7)</sup>。供試菌の投与は、SHRSP/Izmの尾静脈から行うことにより、抜歯などの侵襲的な歯科処置において一過性に多量の菌が血液中に侵入する場合を想定してきた。今後の展開としては、当研究室で開発し長年にわたり維持してきた「ラットう蝕誘発モデル」をSHRSP/Izmに応用する計画を立てている (図3)。この研究では、SHRSP/Izmの口腔内にCBP陽性*S. mutans*を投与した後、スクロースを摂取させながら長期的に飼育することで歯髄まで及ぶ重度う蝕を誘発させ、日常において少量ではあるが持続的に菌が血液中に侵入する状態を再現する予定である。今後のSHRSP/Izmを用いた研究成果をもとに、口腔の健康が脳血管疾患の予防に有効であることを示していきたいと考えている。

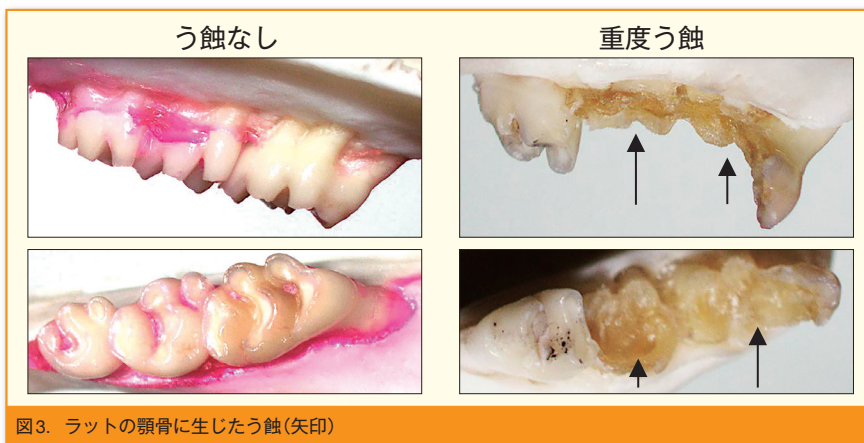


図3. ラットの頭骨に生じたう蝕(矢印)

#### 参 考 文 献

1. Nakatani S, et al. Circ J. 2019,83: 1767-1809.
2. Sato Y, et al. J Dent Res. 2004,83: 534-539.
3. Nomura R, et al. Mol Oral Microbiol. 2012,27: 308-323.
4. Nomura R, et al. Oral Dis. 2013,19: 387-393.
5. Nomura R, et al. PLoS One. 2016,11: e0159613.
6. Nomura R, et al. Infect Immun. 2014,82: 5223-5234.
7. Nakano K, et al. Nat Commun. 2011,2: 485.
8. Inenaga C, et al. World Neurosurgery. 2018,113: 77-81.
9. Tomomura S, et al. Sci Rep. 2016,6: 20074.
10. Watanabe I, et al. Sci Rep. 2016,6: 38561.