

平成30年6月13日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10305

研究課題名(和文) 脳動脈瘤と歯周病に関する臨床および基礎的研究

研究課題名(英文) Role of periodontal disease in the rupture of intracranial aneurysms

研究代表者

里見 淳一郎 (SATOMI, Junichiro)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・准教授

研究者番号：10304510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は、社会復帰率が50%に満たない重篤な疾病である。ヒト脳動脈瘤破裂例血管壁の58%に歯周病菌DNAが存在し、数種の歯周病関連細菌DNAが検出されているが詳細は不明である。脳動脈瘤破裂モデルに、歯周病菌由来Pg-LPSを投与すると脳動脈瘤の破裂率が上昇したことから、臨床において歯周病と脳動脈瘤の関連性を検討するために本研究を行った。歯周病の重症例では脳動脈瘤破裂頻度が増加し、無歯および歯周病重症例では歯周病菌の血中抗体価および歯周プラーク中の歯周菌の含量の有意な増加が認められた。破裂と関連したバイオマーカーとの関係を解析し、臨床知見をまとめて論文作成中である。

研究成果の概要(英文)：Subarachnoid hemorrhage due to the rupture of cerebral aneurysms is catastrophic and poor prognosis. A recent study reported the presence of periodontal bacteria DNA in the rupture aneurysms. In our aneurysm models, the peritoneal injection of Pg-LPS increased the incidence of rupture aneurysms. We studied the relationships between the severity of periodontal disease and cerebral aneurysms. The patients with unruptured or ruptured aneurysms were compared with healthy control subjects. The incidence of ruptured aneurysms was markedly increased in the patients with severe periodontal diseases whose periodontal pockets were deeper and periodontal bacteria content were larger than the others. The plasma levels of MMP-9 and procollagen I were significantly higher in the patients with ruptured aneurysm. Our findings suggest the relationship between cerebral aneurysm rupture and severe periodontal disease including edentulous caused by chronic periodontal inflammation.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳・神経 くも膜下出血 歯周病 歯周菌 炎症反応

### 1. 研究開始当初の背景

臨床的には脳動脈瘤破裂症例の血管壁の58%に歯周病菌のDNAが存在することがフィンランドから報告され、脳動脈瘤を原因とするクモ膜下出血の年齢を標準化した発生頻度には明確な国別地域格差が存在し、フィンランドや日本では年間人口10万人あたり約20人で、最も少ない中東地域では年間10万人あたり1.04人であることから、歯周病菌と脳動脈瘤の関係を本邦でも明らかにする必要があると考えた。

### 2. 研究の目的

脳動脈瘤破裂に対する有効な薬物治療はない。申請者は独自で確立した脳動脈瘤モデルを用いて、脳動脈瘤形成の病態に炎症、酸化ストレス、アポトーシスなどが関与することを明らかにしてきた。歯周病菌は動脈硬化疾患や脳梗塞の病態に関与するだけでなく、近年、海外から破裂脳動脈瘤の約50%の血管壁に存在するという報告がなされた。本研究では歯周病菌の脳動脈瘤に及ぼす影響を明らかにするため、(1)本邦における脳動脈瘤症例において歯周病との関連を調べ、(2)歯周病による脳動脈瘤に関連したバイオマーカーを同定する。(3)脳動脈瘤動物モデルにおいて歯周病菌の脳動脈瘤の増大・破裂に関与する分子機序を解明し、治療の標的を探索することを目的とする。

### 3. 研究の方法

脳動脈瘤におよぼす歯周病菌の関与を明らかにするため、

(1)歯科と協力し、破裂あるいは未破裂脳動脈瘤患者において、歯周ポケット内の歯周病細菌のDNA検出や歯周病菌に対する血漿IgG抗体価を測定、歯周組織検査や残存歯数の確認を行う。

(2)各患者の血漿中のバイオマーカーを探索し、脳動脈瘤に及ぼす歯周病菌への影響を解析する。

(3)動脈瘤モデルにおける歯周病菌由来LPSの影響や形成、破裂に至るメカニズムを明らかにする。

(4)薬物治療により、動脈瘤が抑制できるか検討を行うと共に、新たな治療標的や破裂予防のため分子機序を明らかにする。

### 4. 研究成果

まず順当に経過している。

(理由)歯周病重症度と動脈瘤破裂の関連が実証された。そのメカニズムに歯周病菌量の増加に伴い、血中に歯周菌が移行し脳動脈瘤破裂好発部位において炎症性変化をもたらし、MMP-9上昇による血管壁の崩壊やprocollagen I減少に至ると考えられた。

歯周病による血中MMP-9の上昇と破裂の関連性から、その上昇機序を検討し、予防法について検討する。臨床研究の論文を作成中であり、国際学会での発表や英文雑

誌への投稿・掲載に向けて準備中である

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計16件)

1. Nagahiro S, Tada Y, Satomi J, Kinouchi T, Kuwayama K, Yagi K, Nakajima K, Matsushita N, Miyamoto T, Yamaguchi T, Shimada K, Korai M, Mure H, Okayama Y, Abe T, Harada M, Kitazato KT, Kanematsu Y. Treatment of Unruptured Cerebral Aneurysms with the Mineralocorticoid Receptor Blocker Eplerenone-Pilot Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. Epub ahead of print 2018 査読あり doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.008
2. Sogabe S, Satomi J, Tada Y, Kanematsu Y, Kuwayama K, Yagi K, Yoshioka S, Mizobuchi Y, Mure H, Yamaguchi I, Abe T, Yamamoto N, Kitazato KT, Kaji R, Harada M, Nagahiro S. Intra-arterial high signals on arterial spin labeling perfusion images predict the occluded internal carotid artery segment. Neuroradiology. 2017 59(6):587-595 査読あり doi: 10.1007/s00234-017-1828-9
3. Maekawa H, Tada Y, Yagi K, Miyamoto T, Kitazato KT, Korai M, Satomi J, Hashimoto T, Nagahiro S. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, reduces cerebral aneurysm rupture in Ovariectomized rats. J Neuroinflammation. 2017 Oct 2;14:197 査読あり doi: 10.1186/s12974-017-0966-7
4. Yamaguchi I, Satomi J, Yamamoto N, Yoshioka S, Tada Y, Yagi K, Kanematsu Y, Nagahiro S. Coexistence of Quasi-moyamoya Disease and POEMS Syndrome in a Patient with Intracranial Hemorrhage: A Case Report and Literature Review. NMC Case Report Journal, 4(1):5-9, 2017 査読あり doi: 10.2176/nmccrj.cr.2016-0106
5. Kanematsu Y, Satomi J, Kuwayama K,

- Yamaguchi I, Yoshioka S, Kinouchi T, Tada Y, Yamamoto N, Matsubara S, Satoh K, Nagahiro S. Treatment outcome of carotid artery stenting underwent within 14 days of stroke onset consideration of safety and efficacy of urgent carotid artery stenting for neurologically progressing patients. *Neurol Med Chir.* 57(6):278-283, 2017 査読あり doi: 10.2176/nmc.oa.2016-0236
6. Miyamoto T, Kung DK, Kitazato KT, Yagi K, Shimada K, Tada Y, Korai M, Kurashiki Y, Kinouchi T, Kanematsu Y, Satomi J, Hashimoto T, Nagahiro S. Site-specific elevation of interleukin-1 and matrix metalloproteinase-9 in the Willis circle by hemodynamic changes is associated with rupture in a novel rat cerebral aneurysm model. *J Cereb Blood Flow Metab.* 37(8):2795-2805, 2017 査読あり doi: 10.1177/0271678X16675369
  7. Korai M, Kitazato KT, Tada Y, Miyamoto T, Shimada K, Matsushita N, Kanematsu Y, Satomi J, Hashimoto T, Nagahiro S. Hyperhomocysteinemia induced by excessive methionine intake promotes rupture of cerebral aneurysms in ovariectomized rats, *JNeuroinflammation*, 13(1),165,2016 査読あり doi: 10.1186/s12974-016-0634-3
  8. Yamamoto N, Satomi J, Yamamoto Y, Yamaguchi I, Furukawa T, Tada Y, Harada M, Izumi Y, Nagahiro S, Kaji R. The susceptibility vessel sign containing two compositions on 3-tesla T2\*-weighted image and single corticosubcortical infarct on diffusion-weighted image are associated with cardioembolic stroke. *J Neurol Sci.* 359: 141-145, 2015 査読あり doi: 10.1016/j.jns.2015.10.033
  9. Nakajima N, Nagahiro S, Satomi J, Tada Y, Nakajima K, Sogabe S, Hanaoka M, Matsubara S, Uno M, Satoh K. Prevention of retrograde blood flow into large or giant internal carotid artery aneurysms by endovascular coil embolization with high-flow bypass: surgical technique and long-term results. *World Neurosurgery*, 83(6): 1127-1134, 2015 査読あり doi: 10.1016/j.wneu.2015.01.037
  10. Yamamoto N, Satomi J, Tada Y, Harada M, Izumi Y, Nagahiro S, Kaji R. Two-layered susceptibility vessel sign on 3-tesla T2\*-weighted imaging is a presictive biomarker of stroke subtype, *Stroke*, 46: 269-271, 2015 査読あり doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007227
  11. Sumiyoshi M, Kitazato KT, Yagi K, Miyamoto T, Kurashiki Y, Matsushita N, Kinouchi T, Kuwayama K, Satomi J, Nagahiro S. The accumulation of brain water-free sodium is associated with ischemic damage independent of the blood pressure in female rats. *Brain Res.* 2015;1616:37-44. 査読あり doi: 10.1016/j.brainres.2015.04.051
  12. Sumiyoshi M, Satomi J, Kitazato KT, Yagi K, Shimada K, Kurashiki Y, Korai M, Miyamoto T, Suzue R, Kuwayama K, Nagahiro S. PPAR -Dependent and -Independent Inhibition of the HMGB1/TLR9 Pathway by Eicosapentaenoic Acid Attenuates Ischemic Brain Damage in Ovariectomized Rats *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:1187-95. 査読あり doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.009
- [学会発表](計 9件)
1. Y. Kurashiki, K.T. Kitazato, K. Shimada, K. Yagi, Y. Tada, T. Kinouchi, M. Sumiyoshi, T. Miyamoto, T. Yamaguchi, J. Satomi, Y. Uto, S. Nagahiro. Activation of M2 macrophages in the late phase of cerebral ischemia may contribute to phagocytosis of infarct area and neurogenesis, 25<sup>th</sup> European Stroke Conference 2016.4.13-15, Venice, Italy

2. T. Miyamoto, K.T. Kitazato, H. Maekawa, T. Yamaguchi, K. Shimada, K. Yagi, Y. Tada, Y. Kurashiki, S. Yoshioka, Y. Kanematsu, J. Satomi, S. Nagahiro, Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide enhances the rupture of intracranial aneurysms in rats, 25<sup>th</sup> European Stroke Conference 2016.4.13-15, Venice, Italy
3. H. Maekawa, T. Miyamoto, K.T. Kitazato, K. Yagi, Y. Tada, K. Shimada, J. Satomi, S. Nagahiro. Early Morphological Changes in Cerebral Arteries of Cerebral Aneurysm Rupture Model Rats International Stroke Conference 2016.2.17-19, Los Angeles, USA
4. S. Yoshioka, Y. Tada, J. Satomi, K. Yagi, K. Naruishi, K. Kuwayama, K. T. Kitazato, T. Miyamoto, Y. Kanematsu, M. Harada, T. Nagata, S. Nagahiro. Impact of Periodontal Disease and - Bacteria on Intracranial Aneurysms International Stroke Conference 2016.2.17-19, Los Angeles, USA
5. J. Satomi, Y. Tada, Y. Kanematsu, K. Kuwayama, K. Yagi, T. Kinouchi, K. Nakajima, N. Matsushita, T. Miyamoto, T. Yamaguchi, M. Korai, H. Mure, K. T. Kitazato, S. Nagahiro. A Pilot Study of the Mineralocorticoid Receptor Blocker Eplerenone in Hypertensive Patients with Unruptured Cerebral Aneurysms International Stroke Conference 2016.2.17-19, Los Angeles, USA
6. Miyamoto T, David K. Kung, Korai M, Kitazato KT, Shimada K, Yagi K, Tada Y, Kurashiki Y, Kuwayama K, Satomi J, Nagahiro S, Hemodynamic change elicits the formation and rupture of experimental cerebral aneurysms, 2015 International Stroke Conference, February 10-12, 2015 in Nashville, USA
7. Kurashiki Y, Kitazato K, Uto Y, Yagi K, Shimada K, Miyamoto T, Sumiyoshi M, Tada Y, Kuwayama K, Satomi J, Nagahiro S. Is the regulation of M1 macrophage activation beneficial in the acute phase of post cerebral ischemia? 2015 International Stroke

Conference, February 10-12, 2015 in Nashville, USA

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

里見 淳一郎 (SATOMI, Junichiro)  
 徳島大学・大学院医歯薬学研究部 (医学系)・准教授  
 研究者番号 : 10304510

### (2)研究分担者

多田 恵曜 (TADA, Yoshiteru )  
 徳島大学・病院・特任講師  
 研究者番号 : 30547964

永田 俊彦 (NAGATA, Toshihiko)  
 徳島大学・大学院医歯薬学研究部 (歯学系)・名誉教授  
 研究者番号 : 10127847