

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11991

研究課題名(和文) 歯周炎によるAgonistic autoantibodyがもたらす高血圧症の解明

研究課題名(英文) Hypertention caused by the agonistic autoantibodies associated with periodontitis

研究代表者

長澤 敏行 (NAGASAWA, Toshiyuki)

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：90262203

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)：本研究は Angiotensin IIの受容体結合部位に結合する自己抗体(1AR-Aab)の結合部位と歯周病原細菌の間には分子相動性があるのではないかと仮説の下に1AR-Aabが結合するアミノ酸配列と歯周病原細菌のアミノ酸配列を検索した。その結果、1AR-Aab結合部位のペプチドとP.gingivalisのペプチドとの間に相同性を見出した。高血圧症患者を対象に血圧、服薬状況とP.gingivalis感染の関係を検討した。アンギオテンシン受容体拮抗薬を服用している高血圧症患者では、P.gingivalis感染によって血圧が有意に上昇している傾向が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高血圧症は脳梗塞の危険因子であり、歯周炎との関わりが示唆されているが、どのように歯周炎が高血圧と関わっているのかは明らかになっていない。アンギオテンシン受容体に対する自己抗体が一部の高血圧の原因であることが報告されていることから、この自己抗体が歯周病原菌の感染によって作られる可能性について検討を行った。その結果、アンギオテンシン受容体とP.gingivalisには相同性があり、高血圧症患者で特にアンギオテンシン受容体拮抗薬を服用している高血圧症患者では、降圧効果が阻害される可能性があり、P.gingivalisの抑制はアンギオテンシン受容体拮抗薬の降圧効果を維持するために重要であると思われる。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted under the hypothesis that there may be molecular mimicry between the binding site of autoantibodies (1AR-Aab) and periodontopathic bacteria. The amino acid sequence of the binding site of 1AR-Aab and the amino acid sequence of periodontopathic bacteria were searched. As a result, we found homology between the peptides of 1AR-Aab binding site and the P. gingivalis peptides. We investigated the relationship between blood pressure, medication status, and P. gingivalis infection in hypertensive patients. The results suggested that P. gingivalis infection was positively correlated with the blood pressure in Hypertensive patients taking angiotensin receptor blockers.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯周炎 高血圧患者

### 1. 研究開始当初の背景

日本は未曾有の超高齢社会を迎え、社会の維持のために健康寿命の延伸が望まれている。とりわけ脳梗塞は寝たきりとなる原因の第一位であり、かつ血管性の認知症も引き起こすため、社会復帰を著しく困難にする。超高齢社会の日本においては脳梗塞の予防は喫緊の課題であり、最大のリスク因子である動脈硬化と高血圧を抑制することが必要である。歯周炎と全身疾患の関わりについては、糖尿病で歯周組織の炎症がインスリン抵抗性を通じて血糖コントロールを悪化させると考えられているが、歯周炎が心臓血管疾患にどのようなメカニズムで影響を与えるかについては十分に明らかになっていない。心臓血管疾患、早期低体重児出産など歯周病との関連が疫学的に報告されている疾患の多くは、抗リン脂質抗体症候群で見られる症状と一致している。抗リン脂質抗体症候群は Apolipoprotein H(ApoH)に対する自己抗体が産生されるために血栓が生じやすくなる自己免疫疾患で、脳梗塞や心筋梗塞、習慣性流産などが高頻度で発症する。抗リン脂質抗体が作られる原因は不明であるが、我々は歯周病原性細菌がヒトの ApoH と分子相動性を有することに着目し、歯周炎患者では歯周病原性細菌に対して産生された抗体が自己の ApoH に反応する可能性について検討してきた。我々は切迫早産、パージャー病患者、SLE 患者では抗リン脂質抗体の上昇がみられるとともに、抗リン脂質抗体と歯周炎の臨床症状の間に相関が認められることを明らかにしてきた。これらの結果から歯周病原細菌感染によって作られた抗リン脂質抗体が動脈硬化を亢進すると考えられるようになってきた。

### 2. 研究の目的

日本は未曾有の超高齢社会を迎え、社会の維持のために健康寿命の延伸が喫緊の課題となっている。脳梗塞の発症は寝たきりや認知症を引き起こし、歯科治療も困難にして患者の QOL を著しく低下させる。超高齢社会の日本においては脳梗塞の最大のリスク因子である動脈硬化と高血圧を抑制することが必要である。我々は歯周病原細菌がヒトの ApoH と分子相動性を有するため、歯周病原細菌に対する抗体が ApoH に結合して動脈硬化を促進することを明らかにしてきた。高血圧に関しても自己抗体が血圧を上昇させることが報告されているが、その原因は明らかになっていない。本研究の目的は歯周病原細菌の感染が自己抗体を誘導し血圧を上昇させる可能性を明らかにすることである。本研究によって歯周炎が動脈硬化と高血圧に与える分子機構が明らかとなり、脳梗塞予防のための歯周炎の分子診断および治療の確立が期待される

### 3. 研究の方法

高血圧症患者 70 名を対象に研究を行った。歯周組織検査、服薬状況、血液生化学検査を行い、さらに唾液を採取して *P.gingivalis* の細菌数を real time PCR で検討した。AT1R-Aab が結合するアミノ酸配列と歯周病原細菌のアミノ酸配列を検索した。その結果、*P.gingivalis* が Angiotensin II の受容体結合部位である AFHYESQ と相動性を持つ AFDYENQ ペプチド、 $\alpha$ -1 adrenergic receptor の結合部位である APEDEICQIN と相動性を持つ APEDE QIN ペプチドを有することを見出し、合成ペプチドを作成した。ウサギに AFHYESQ ペプチドおよび AFDYENQ ペプチドを免疫して、それぞれのペプチドに特異的な抗体をリガンドカップリングカラムで精製した。このウサギ抗体を陽性対象として AFHYESQ ペプチドおよび AFDYENQ ペプチドに対する血清 IgG 抗体を測定した。

#### 4 . 研究成果

唾液から *P.gingivalis* が検出された被験者では 4 mm以上の歯の数が有意に多かった。また *P.gingivalis* が検出された被験者では同菌に対する血清抗体価が有意に高かった。全被験者においては *P.gingivalis*の有無と血圧との間に関係は認められなかったが、アンジオテンシン受容体拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬を服用する患者では *P.gingivalis*が検出された患者で有意に血圧が高かった。これらの患者の AFHYESQ ペプチドおよび AFDYENQ ペプチドに対する抗体価を測定したところ、AFHYESQ ペプチドに対する抗体価と AFDYENQ ペプチドに対する抗体価には有意な正の相関が認められた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 寺田 裕, 長澤敏行, 小西 ゆみ子, 尾立達治, 森 真理, 舞田健夫, 森谷 満, 井出 肇, 辻 昌宏, 川上智史, 古市保志	4. 巻 61(2)
2. 論文標題 脂質異常症患者における残存歯数および重度歯周炎と頸動脈内中膜肥厚との関連性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日歯保存誌	6. 最初と最後の頁 132-144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.11471/shikahozon.61.132">https://doi.org/10.11471/shikahozon.61.132</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nitta H, Katagiri S, Nagasawa T, et.al.,	4. 巻 8
2. 論文標題 The number of microvascular complications is associated with an increased risk for severity of periodontitis in type 2 diabetes patients: Results of a multicenter hospital-based cross-sectional study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 677-686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 51.Ye C, Katagiri S, Miyasaka N, Kobayashi H, Khemwong T, Nagasawa T, Izumi Y.	4. 巻 Apr 24
2. 論文標題 The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: a longitudinal study in Japanese pregnant women.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Oral Investig.	6. 最初と最後の頁 s00784-020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 131. 渡邊裕之, 長澤敏行, 清水伸太郎, 寺田 裕, 加藤幸紀, 小西ゆみ子, 森真理, 舞田健夫, 川上智史, 古市保志
2. 発表標題 2型糖尿病を有する歯周炎患者におけるP.gingivalisとMnSODの関係
3. 学会等名 日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----