

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23792466

研究課題名（和文）糖尿病患者の血管新生緑内障における歯周病由来抗 cardiolipin 抗体の役割

研究課題名（英文）The function of anti-cardiolipin antibody by periodontal pathogen for neovascular glaucoma

研究代表者

片桐 さやか (KATAGIRI SAYAKA)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：60510352

研究成果の概要（和文）：*A. actinomycetemcomitans* の leucotoxin C は、 β 2GPI 上の TLRVYK ペプチドと相同性が高いペプチド配列（SIRVYK ペプチド）を有しており、私たちは、抗 SIRVYK 抗体が TLRVYK ペプチドと交差反応を引き起こす可能性があることを報告した。また、東京医科歯科大学医学部附属病院に通院中の糖尿病患者において、血清中の抗 TLRVYK 抗体と抗 SIRVYK 抗体が有意な相関を示した。糖尿病患者における緑内障の発症に、歯周病由来の抗体が関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We showed the possibility of cross reaction between the anti-SIRVYK antibody (SIRVYK is peptide sequence of leucotoxin C in *A. actinomycetemcomitans*) and TLRVYK peptide on beta 2 GPI. We find the correlation between serum anti-SIRVYK antibody and serum anti-TLRVYK antibody in diabetic patients. These results might suggest that there is a possibility about relationship between periodontal diseases and neovascular glaucoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療系歯学

キーワード：歯周病、血管新生緑内障、自己抗体、anti-cardiolipin 抗体、交差反応

1. 研究開始当初の背景

歯周病は、様々な全身疾患のリスクファクターであり、なかでも糖尿病とは相互に影響することが明らかになっている。糖尿病では、高血糖状態によって様々な合併症が引き起こされるが、なかでも、網膜症は3大合併症のひとつとしてとらえられている。糖尿病網膜症による血管新生緑内障は、虹彩や隅角に血管新生が起きることにより、眼圧が上昇す

る疾患である。緑内障は日本人の失明原因の第一位となっており、眼圧の上昇が高頻度で観察されるが、この原因としては未だ不明な点も多い。しかしながら、近年、緑内障の発症・進展を調査した大規模な前向き介入コホート研究では、抗 cardiolipin 抗体が緑内障の発症・進展のリスクファクターとなることが報告されている。

近年、自己免疫疾患のひとつとして、抗リ

ン脂質抗体症候群が注目されている。抗リン脂質抗体症候群では血液凝固の抑制に重要な β -2 glycoprotein- I (β 2GPI) に対する自己抗体である、 β 2GPI 依存性抗 cardiolipin 抗体が上昇することが知られている。この抗 cardiolipin 抗体は、動脈および静脈の血栓症を引き起こし、虚血性脳卒中や心筋梗塞、習慣性流産など様々な疾患を引き起こす。

これまでの研究で、歯周炎患者では、健康者と比較して β 2GPI 依存性抗 cardiolipin 抗体が上昇していることが報告されている。 β 2GPI 上の TLRVYK ペプチドを認識するモノクローナル抗体をマウスに注射することにより、血栓をつくることが明らかになっている。この TLRVYK ペプチドと相同性を有する *Hemophilus influenzae* や *Neisseria gonorrhoeae* の感染によって、 β 2GPI と交差反応をする抗体が産生され、その抗体が血栓を引き起こすことが、マウスを用いた研究で明らかになった。そこで私たちは、TLRVYK ペプチドと相同性が高いペプチドを歯周病原細菌が有しているか否かを Swiss plot database にて検索した。

その結果、*P. gingivalis.*, *T. denticola.*, *A. actinomycetencomitans.* が、 β 2GPI 上の TLRVYK ペプチドと相同性が高いペプチド配列を有することが明らかになった。また、これらの細菌に感染している歯周炎患者では、TLRVYK ペプチドに対する抗体価が上昇していることを報告した。

これらの結果に基づき、私たちは、歯周病原細菌に対する抗体が、 β 2GPI 上の TLRVYK ペプチドと交差反応を引き起こし、血液凝固の促進および血管新生を引き起こし、血管新生緑内障の発症・進展に関与している可能性を考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、緑内障の罹患者において、

(1) 口腔内の歯周病原細菌の感染によって、抗 cardiolipin 抗体価や β 2GPI に対する抗体の上昇が認められるか否か、(2) 糖尿病患者における緑内障の罹患に歯周病原細菌の抗体が影響しているか否か、を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1). 糖尿病患者において、歯周病原細菌の感染およびその抗体と新生血管緑内障の関連性について検討する。

東京医科歯科大学医学部附属病院内分泌代謝内科を受診中の、糖尿病と診断された患者を被験者とし、歯周検査として、プロービングポケット深さ (PPD)、アタッチメントレベル (AL)、プロービング時の歯肉からの出血 (BOP)、オーレリーのプラークコントロールレコード (O-PCR)、動揺度を測定する。また、歯周ポケットおよび唾液中の歯周病原細菌検査を行う。

被験者より、末梢静脈血を採取し、血清分離後、血清中の TLRVYK と相同性をもつペプチドに対する血清抗体価、 β 2GPI に対する抗体価を ELISA 法にて測定する。

(2) 歯周病原細菌に対する抗体の β 2GPI に対する交差反応性を調査する。

ウサギに抗 TLRIYT ペプチド (*P. gingivalis.*)、抗 SIRVYK ペプチド

(*A. actinomycetencomitans.*)、抗 TLALYK ペプチド (*T. denticola.*) を接種し、各ペプチドに対する特異的な抗体をリガンドカップリングカラムで精製する。歯周病原細菌に対する抗体の β 2GPI に対する交差反応性を検討する。

4. 研究成果

私たちは *A. actinomycetencomitans* の

leucotoxin C 中の SIRVYK ペプチド配列に対する抗 SIRVYK 抗体が、TLRVYK ペプチドと交差反応を引き起こす可能性があることを報告した。また、糖尿病患者において、血清中の抗 TLRVYK 抗体と抗 SIRVYK 抗体が有意な相関を示した。以上の結果より、糖尿病患者における緑内障の発症に、歯周病由来の抗体が関与している可能性が示唆された。

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 7 件)

①Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Izumi Y, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Miyazaki S, Miyauchi T, Nakamura N, Oseko F, Kanamura N, Ando Y, Hanada N, Inoue S.

Reduced masticatory function in non-elderly obese Japanese adults.

Obesity Research and Clinical Practice 5(4): e279-286; 2011

②Takeuchi Y, Nagasawa T, Katagiri S, Kitagawara S, Kobayashi H, Koyanagi T, Izumi Y.

Salivary levels of antibacterial peptide (LL-37/hCAP-18) and cotinine in periodontitis patients

Journal of Periodontology 83(6): 766-772; 2012

③Katagiri S, Nagasawa T, Kobayashi H, Takamatsu T, Bharti P, Izumiyama H, Uchimura I, Tagami T, Suzuki T, Nanbara H, Taniguchi Y, Hayakumo S, Koyanagi T, Himeno-Ando A, Goto M, Kajio H, Takahashi Y, Izumi Y, Noda M.

Improvement of glycemic control after periodontal treatment by resolving

gingival inflammation in type 2 diabetic patients with periodontal disease

Journal of Diabetes Investigation 3(4): 402-409; 2012

④Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Izumi Y, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Fukui M, Nakamura N, Oseko F, Kanamura N, Inagaki K, Noguchi T, Naruse K, Matsubara T, Miyazaki S, Miyauchi T, Ando Y, Hanada N, Inoue S.

Effect of glycemic control on periodontitis in type 2 diabetic patients with periodontal disease

Journal of Diabetes Investigation 4(3): 320-325; 2013

⑤Almehdi A, Aoki A, Ichinose S, Taniguchi Y, Sasaki KM, Ejiri K, Sawabe M, Chui C, Katagiri S, Izumi Y.

Histological and SEM analysis of root cementum following irradiation with Er:YAG and CO2 lasers

Lasers in Medical Science 28(1):203-213; 2013.

⑥Bhartia P, Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Kobayashi H, Takeuchi Y, Izumiyama H, Uchimura I, Inoue S, Izumi Y.

Periodontal treatment with topical antibiotics improves glycemic control in association with elevated serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus

Obesity Research and Clinical Practice 7(2): e129-138; 2013

⑦Ye C, Katagiri S, Miyasaka N, Bharti P, Kobayashi H, Takeuchi Y, Momohara Y, Sekiguchi M, Takamine S, Nagasawa T, Izumi Y.

The anti-phospholipid antibody-dependent and independent effects of

periodontopathic bacteria on threatened preterm labor and preterm birth
Archives of Gynecology and Obstetrics (in press)

〔学会発表〕 (計 8 件)

①Bharti P, Katagiri S, Ye C, Kobayashi H, Takeuchi Y, Nagasawa T, Izumi Y.

Expression of CD14, CD16 and CD45 on monocytes from aggressive periodontitis patients.

EuroPerio7, 2012 June 6-9, Vienna, Austria.

②Takeuchi Y, Nagasawa T, Katagiri S, Kitagawara S, Kobayashi H, Koyanagi T, Izumi Y.

Salivary levels of antibacterial peptide (LL-37/hCAP-18) and cotinine in periodontitis patients.

EuroPerio7, 2012 June 6-9, Vienna, Austria.

③Ye C, Katagiri S, Bharti P, Kobayashi H, Takeuchi Y, Nagasawa T, Izumi Y.

The role of periodontal bacteria on antiphospholipid syndrome and preterm low birth weight.

Japan-China Dental Conference 2012, 2012 April 27, Sichuan, China.

④葉暢暢, 片桐さやか, バルティパルクシヤ, 小林宏明, 竹内康雄, 長澤敏行, 和泉雄一.

早産・低体重児出産における歯周病に起因した β 2glycoprotein-I を認識する抗体の役割

第 55 回春季日本歯周病学会学術大会, 2012 May 17-19, 札幌.

⑤Ye C, Katagiri S, Bharti P, Kobayashi H, Takeuchi Y, Nagasawa T, Izumi Y.

The role of antibodies against periodontal pathogen on preterm birth.

The 98th Annual Meeting of the American Academy of Periodontology, 2012 September 29-October 2, Los Angeles, USA.

⑥片桐さやか, 新田浩, 長澤敏行, 泉山肇, 内村功, 野口俊英, 菊池毅, 稲垣幸司, 松原達昭, 成瀬桂子, 金澤真雄, 松尾朗, 千葉博茂, 大迫文重, 金村成智, 福井道明, 中村直登, 井上修二, 和泉雄一.

歯周炎に罹患した 2 型糖尿病患者における歯周病治療および糖尿病治療による多施設介入研究

第 2 2 回日本歯科医学会総会, 2012 November 9-11, 大阪.

⑦新田浩, 片桐さやか, 長澤敏行, 和泉雄一, 金澤真雄, 松尾朗, 千葉博茂, 宮崎滋, 宮内孝, 大迫文重, 金村成智, 福井道明, 中村直登, 安藤雄一, 花田信弘, 井上修二.

糖尿病・肥満患者における口腔に関する多施設疫学研究

第 2 2 回日本歯科医学会総会, 2012 November 9-11, 大阪.

⑧Ye C, Bharti P, Kobayashi H, Katagiri S, Takeuchi Y, Nagasawa T, Izumi Y.

Periopathogenic Bacteria in Oral Plaque, Saliva and Placenta from PLBW
91st General Session & Exhibition of the IADR, 2013 March 20-23, Seattle, USA.

〔図書〕 (計 2 件)

片桐さやか, 和泉雄一.

FORUM 「合併症Ⅱ - 歯周病」第 3 回 糖尿病治療と歯周治療の影響.

プラクティス第 28 巻第 3 号: 239-241, 2011.

和泉雄一, 片桐さやか

特集「生活習慣病における骨と歯」生活

習慣病としての歯周病

The Bone 25(4) ; 421-425:2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片桐さやか (KATAGIRI SAYAKA)

研究者番号 : 60510352