

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10832

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) Intracranial aneurysms related to periodontal disease in basic- and clinical studies

研究代表者

兼松 康久 (KANEMATSU, Yasuhisa)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授

研究者番号：90363142

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：脳動脈破裂によるくも膜下出血(SAH)は、国内死因の上位を占め、寝たきり原因の第一位となっている。一方、歯周病は有病率50%と一般的な口腔内疾患であるが、糖尿病や動脈硬化との関連性も示されている。しかし、歯周病による脳動脈瘤破裂への影響についての詳細は不明である。臨床研究においてSAH例、未破裂脳動脈例、健常者の歯周病重症度との関連性を調べ、高血圧で重症歯周病の症例では、破裂率が高いことを初めて明らかにし、血圧管理および口腔ケアの重要性を示唆した。基礎的にはラット脳動脈破裂モデルにおいて歯周病菌による病態に関与する分子機序を検討中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳動脈破裂によるくも膜下出血(SAH)は、予後が重篤で、寝たきり原因の国内第一位となっているため、多角的な原因究明と有効な治療法が切望されている。歯周病は血管障害のない健常者でも認められるが、SAHへの影響は不明である。臨床研究において、高血圧に重症歯周病が合併すると破裂率が有意に高いことを見出した。また歯周病診断におけるBleeding on probing(BOP)の指標が高い症例が重症歯周病と関係しており、血中の炎症マーカー、特にマトリックスメタロプロテアーゼの上昇とも関係することを見出している。さらに歯周病による血管障害と関連したメカニズムを検討中である。

研究成果の概要(英文)：Although a relationship between subarachnoid hemorrhage (SAH) and periodontal disease (PD) has been suggested, it remains unclear. To study how IA and SAH are associated with PD and which periodontal pathogens affect them, we studied prospectively, consecutive patients with ruptured and unruptured IAs and the controls without cerebrovascular disorders and evaluated using the Community Periodontal Index of Treatment Needs by a dentist and the DNA levels of subgingival bacteria in PD and plasma. Although no rupture-specific bacteria were identified, the positive rate of DNA of subgingival bacteria in plaque was significantly higher in patients with severe PD and hypertension than the other groups. The plasma level of matrix metalloproteinase-9 was significantly higher in severe PD patients with ruptured IAs than the controls. Local inflammation by periodontal bacteria may lead to not only severe PD but also systemic inflammation.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳 くも膜下出血 歯周病菌 高血圧

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血は、一旦発症すると予後不良で、現在の医療水準でも社会復帰率が 50%に満たない重篤疾病の一つである。破裂予防に外科的治療が行われる場合もあるが、経過観察になる症例もあり、新たに脳動脈瘤破裂予防の選択肢として、有効な薬物治療法の確立が必要とされている。研究代表者らは閉経期女性において脳動脈瘤発症が高いとする疫学的な調査結果に基づき、独自でエストロゲン欠乏状態で未破裂脳動脈瘤が 90%に発生する脳動脈瘤モデル確立した。降圧剤やスタチンあるいは抗炎症作用薬による脳動脈瘤形成抑制効果やその作用機序を明らかにし、脳動脈瘤血管壁では酸化ストレスや炎症性変化が生じており、これらを制御する意義を明らかにしている (Tada Y, Stroke 2009, Hypertension 2009, Stroke 2011, Yagi K, Neurosurgery, 2010, Shimada K, Hypertension 2011, Matsushita, Hypertension, 2012)。さらに本モデルに血行動態変化を加えることにより、ヒトに類似した部位が破裂する脳動脈瘤破裂モデルを新たに確立し (Miyamoto T, JCBFM, 2017) エストロゲン受容体賦活作用薬を用いて破裂抑制作用を示している (Maekawa H, J neuroinflammation, 2017)。これらの基礎研究から得られた知見をもとに抗酸化作用や抗炎症作用を有する降圧剤を用いてパイロット試験を行い、9 mm以下の未破裂脳動脈瘤の増大破裂を抑制できたことから、薬剤を用いた脳動脈瘤の増大制御の可能性を示した (Nagahiro S, Tada Y et al., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018)。

一方、他の研究グループからヒト脳動脈瘤破裂例の約 50%の血管壁に歯周病菌が存在するという報告がなされた。歯周病菌は動脈硬化性疾患や脳梗塞の病態にも関与すると考えられるが、脳動脈瘤との関連性の詳細は不明である。

そこで臨床研究として破裂あるいは未破裂脳動脈瘤症例の歯周病の重症度や臨床背景と破裂特異的な歯周病菌を調べ、歯周病と脳動脈瘤破裂との関係を明らかにすると共に脳血管障害例において歯周病予防に向けて口腔ケアの意義を示す必要がある。また脳動脈瘤破裂動物モデルにおいて歯周病菌の脳動脈瘤の増大・破裂への影響を調べ、病態に関与する分子機序を解明し、治療の標的を同定する必要があると考えるに至った。

2. 研究の目的

臨床では歯周病と脳動脈瘤破裂との関係を明らかにし、脳血管障害例において歯周病予防に向けて口腔ケアの意義を明らかにする。基礎研究では、脳動脈瘤破裂動物モデルにおいて歯周病菌の脳動脈瘤の増大・破裂への影響を明らかにし、病態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した。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究; 倫理委員会の承諾を得た計画書に従って、検討を行った。未破裂あるいは破裂脳動脈瘤症例に対して同意書を得たのち、術前の 2-4 時間以内に口腔内の歯周病重症度の診断を Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) code に基づき歯科医が行い、歯周病菌の同定のために歯周プラークおよび血液を採取する。また血中の炎症関連分子の測定のための血漿分離を行い、歯周病菌 DNA 測定は外部に依頼して解析、その他は当施設内で解析を行い、健常対象者との比較検定を行った。

(2) 基礎研究; 13 週齢雌性ラットを使用し、両側卵巣摘出によるエストロゲン欠乏、一側総頸動脈結紮による血行動態変化を誘導し、8%の高食塩食給餌により 2 週間飼育後、左右の後腎動脈結紮を 1 週間隔で行い、その間、標準食での飼育により体力の回復を確認後、8%の高食塩で飼育すると、ヒトと類似した前交通動脈 (ICA, Acom) および後交通動脈 (P1, PCA) に 4-10 週後に約 50%の頻度で破裂を認めた。本モデルに歯周病菌 (Pg) LPS 投与による脳動脈瘤破裂増大機序の解析を検討した。

4. 研究成果

(1) 臨床研究; 脳動脈瘤の未破裂例および破裂例と同年齢層の対照者との間で、高血圧、糖尿病などの基礎疾患の発生頻度に有意差は認められなかった。歯周病菌 DNA は血管障害のない健常対照群でも血中に存在しており、血管障害症例と有意差は認められず破裂特異的な歯周病菌は同定できなかった。しかし、重要なことは歯周病を重症度別に分類すると、くも膜下出血症例では重症歯周病あるいは結果的に歯を失った無歯の症例の頻度が多く認められた。また歯周病の重症度で分類すると軽度あるいは中等度の歯周病群に比べて、重症歯周病を有する症例では破裂の発生頻度が著しく高く、基礎疾患としての炎症性反応を反映するバイオマーカーの有意な上昇も認められ、高血圧の割合が高いことが明らかとなった。歯周病の予防に血压管理を行うと同時に口腔ケアが大事であることが示唆されたため、本研究は症例が少ないことから、臨床研究を継続し、得られた知見の確認を行うための検討を継続している。口腔ケア、血压管理や喫煙制限による破裂予防効果をさらに検証する必要がある。

(2) 基礎研究; 脳動脈瘤破裂ラットモデルにおける歯周病菌 LPS の影響
Pg-LPS 投与群では非投与群に比べて、脳動脈瘤破裂の発生頻度が有意に高く、vascular corrosion cast (脳血管の鋳型) を作製し、走査型電子顕微鏡で観察すると脳動脈瘤誘導早期から血管の形態変化が著しいことを認めた。さらに、摘出脳血管での定量 RT-PCR の解析や免疫組織学的評価において、炎症性関連分子や血管壁崩壊関連分子の増加と破裂脳動脈瘤との関連性を見出している。

脳血管由来のヒト平滑筋培養細胞において、歯周病菌体 LPS による直接的な平滑筋への影響を検討したが、安定した結果が得られなかった。一方、歯周上皮細胞に対する歯周病菌体 LPS による炎症性分子の増加を認め、歯周病菌の脳血管壁への間接的な影響が推察された。今後さらに重症歯周病による脳血管障害への影響とそのメカニズムを明らかにする必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 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	4. 巻 27
2. 論文標題 Treatment of Unruptured Cerebral Aneurysms with the Mineralocorticoid Receptor Blocker Eplerenone-Pilot Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 2134-2140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.008	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 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	4. 巻 -
2. 論文標題 Treatment of Unruptured Cerebral Aneurysms with the Mineralocorticoid Receptor Blocker Eplerenone-Pilot Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.008	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 Sogabe Shu, Satomi Junichiro, Tada Yoshiteru, Kanematsu Yasuhisa, Kuwayama Kazuyuki, Yagi Kenji, Yoshioka Shotaro, Mizobuchi Yoshifumi, Mure Hideo, Yamaguchi Izumi, Abe Takashi, Yamamoto Nobuaki, Kitazato Keiko T., Kaji Ryuji, Harada Masafumi, Nagahiro Shinji	4. 巻 59
2. 論文標題 Intra-arterial high signals on arterial spin labeling perfusion images predict the occluded internal carotid artery segment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 587 ~ 595
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00234-017-1828-9	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 Kanematsu Y, Satomi J, Kuwayama K, Yamaguchi I, Yoshioka S, Kinouchi T, Tada Y, Yamamoto N, Matsubara S, Satoh K, Nagahiro S	4. 巻 -
2. 論文標題 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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir (Tokyo)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2016-0236	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 Yamaguchi Tadashi, Miyamoto Takeshi, Kitazato Keiko T., Shikata Eiji, Yamaguchi Izumi, Korai Masaaki, Shimada Kenji, Yagi Kenji, Tada Yoshiteru, Matsuzaki Yoshihito, Kanematsu Yasuhisa, Takagi Yasushi	4. 巻 13
2. 論文標題 Time-dependent and site-dependent morphological changes in rupture-prone arteries: ovariectomized rat intracranial aneurysm model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2019.6.JNS19777	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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Miyamoto T, Kitazato K, Tada Y, Shimada K, Yagi K, Korai M, Maekawa H, Yamaguchi T, Yoshioka S, Kinouchi T, Kanematsu Y, Satomi J, Nagahiro S
2. 発表標題 Pro-inflammatory Response Elicited by Porphyromonas Gingivalis Lipopolysaccharide Exacerbates the Rupture of Experimental Cerebral Aneurysms
3. 学会等名 International Stroke Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miyamoto T, Kitazato KT, Tada Y, Shimada K, Korai M, Yamaguchi T, Kanematsu Y, Nagahiro S, Takagi Y
2. 発表標題 Pro-inflammatory response promoted by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide enhances the rupture of experimental intracranial aneurysms.
3. 学会等名 Brain and Brain PET2019 (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	多田 恵曜 (TADA Yoshiteru) (30547964)	徳島大学・病院・特任講師 (16101)	
研究分担者	島田 健司 (SHIMADA Kenji) (60624351)	徳島大学・病院・特任講師 (16101)	
研究分担者	高麗 雅章 (KORAI Masaaki) (60794013)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・専門研究員 (16101)	
研究分担者	八木 謙次 (YAGI Kenji) (80551837)	川崎医科大学・医学部・講師 (35303)	