

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890194

研究課題名(和文) 微小脳出血・軽度認知機能障害とう蝕原性細菌との関連に対する研究

研究課題名(英文) A relationship of *Streptococcus mutans* with cerebral microbleeds and mild cognitive impairment.

研究代表者

渡邊 功 (Watanabe, Isao)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10636525

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：我が国において脳血管疾患は死亡原因の第4位であり、寝たきりの最大要因となっている。脳血管疾患は高血圧や糖尿病等の関連とともに無症候性脳出血との関連も報告されている。本研究において、無症候性脳出血発現とコラーゲン結合能をコードする遺伝子を有する *Streptococcus mutans* の関連を認めたと、認知機能との関連は明らかではなかった。口腔内常在菌と脳血管疾患の関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Cerebrovascular disease is the fourth leading cause of death, and it has become the ultimate cause of bedridden in Japan. Cerebrovascular disease has also been reported as associated one with cerebral microbleeds besides hypertension, diabetes and so on. In this study, we observed a relationship between *Streptococcus mutans* encoding a collagen-binding protein and cerebral microbleeds, but associated with cognitive function was not evident. A relationship between cerebrovascular disease and indigenous bacteria in the oral cavity was suggested.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学 社会系歯学

キーワード： *Streptococcus mutans* cnm遺伝子 無症候性脳内微小出血 脳血管疾患

## 1. 研究開始当初の背景

我が国では高齢社会の進展と相まって認知症は増加傾向にあり、脳血管疾患は介護が必要となる原因の1位となっており看過できない問題である。

特に認知機能においては、認知症の前駆状態である軽度認知障害 (MCI: mild cognitive impairment) 者に対して、重篤な認知症へ進展する前に、どのような予防・介入をすべきかの研究が注目されている。脳血管疾患においては MRI 撮影法において、近年 Susceptibility-weighted imaging (SWI) 頭部 MRI 撮影法が急速に普及してきており、無症候性脳内微小出血が検出できるようになった。無症候性脳内微小出血は脳ドック受診者の正常日本人の5%に見られ、将来の症候性の脳血管疾患や認知症と関連があることが報告されている。

これらの疾患の対策が医療課題となっており、リスクファクターの早期発見・早期予防の重要性が認識されている。

また、歯科において重要な疾患であるう蝕 (むし歯) の原因細菌である *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) において分子量 120kDa のコラーゲン結合タンパクを有する (*cnm* 遺伝子陽性) *S. mutans* が同定され、同菌の感染動物モデルでは、血小板凝集能の低下を認め、脳出血や脳内動脈硬化を起こしやすいこと (Nakano K, et al. *Nat Com.* 2011) が報告された。本菌は、日本人の約 10~15% が有しているといわれており初老期に増えてくるとされる。

このコラーゲン結合タンパクを有する *S. mutans* の慢性感染が、ヒトにおいて認知機能低下や脳血管障害と関連しているのかは明らかではない。

## 2. 研究の目的

コラーゲン結合タンパクを有する (*cnm* 遺伝子陽性) *S. mutans* の慢性感染と認知機能

低下、MRI 画像で検出できる脳血管障害との関連を検討した。具体的には以下の3つを検討項目とした。

認知機能検査 MMSE (Mini Mental State Examination) にて測定した認知機能レベル・認知機能の低下とコラーゲン結合タンパクを有する (*cnm* 遺伝子陽性) *S. mutans* の保菌の関連を明らかにすること

MRI 所見で分類された大脳白質病変 (Fazekas 分類 Grade0~4) とコラーゲン結合タンパクを有する (*cnm* 遺伝子陽性) *S. mutans* の保菌の関連を明らかにすること

MRI 所見で検出した無症候性脳内微小出血とコラーゲン結合タンパクを有する (*cnm* 遺伝子陽性) *S. mutans* の保菌の関連を明らかにすること

## 3. 研究の方法

平成 24 年 11 月~25 年 3 月の期間に脳ドック検診に参加した 145 人に対して同意のもと、以下の(1)~(3)の調査を実施した。

### (1)対象者の基本的情報

生活習慣等に関する自記式アンケート (罹患歴,既往歴,家族歴,生活習慣,ADL 及び QOL 評価(13 項目)、EQ-5D(5 項目)等) 脳 MRI 検査

血液検査 (総コレステロール値、中性脂肪、リポ蛋白、HDL コレステロール、-GTP、総蛋白質、アルブミン、A/G 比、尿酸、空腹時血糖、HbA1c、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、高感度 CRP 等)

尿検査 (蛋白や潜血、アルブミン等)

身体計測 (身長・体重・血圧等)

大動脈脈波検査

## (2) 脳 MRI・高次機能に関する情報

認知機能検査 MMSE (Mini Mental State Examination) 語想起課題

脳 MRI 撮影 (Fazekas 分類等)

Susceptibility-weighted imaging (SWI) を用いた無症候性微小脳出血の検出

## (3) 歯科項目・*S. mutans*に関する情報

口腔内診査 (歯数、歯式、補綴歯数、歯周病検査 (Community Periodontal Index))

口腔保健に関する自記式アンケートの実施

唾液採取 (う蝕原性細菌の同定およびコラーゲン結合蛋白産生に関わる *cnm* 遺伝子の有無の同定)

これらから得られたデータを用いて、コラーゲン結合タンパクを有する (*cnm* 遺伝子陽性) *S. mutans* の保菌の有無で 2 群間に認知機能テスト (MMSE) の点数に有意差を認めるのか、大脳白質病変の Fazekas 分類に分布の違いを認めるのか、無症候性脳内微小出血の有無に有意差を認めるのかを検討した。

無症候性脳内微小出血の有無に対しては、古典的なりスクファクターである Body Mass Index (BMI)、高血圧症の既往、糖尿病の既往等にコラーゲン結合タンパクを有する (*cnm* 遺伝子陽性) *S. mutans* の保菌を加えて、ロジスティック回帰分析を行い、それぞれのファクターのオッズ比をもとめた。

## 4. 研究成果

調査に参加した 145 人のうち、脳 MRI 撮影困難者 (1 人)、自記式アンケート未記入者 (1 人)、唾液採取困難者 (1 人)、無歯顎者 (3 人) の計 6 人は解析より除外した。

### (1) 対象集団の特徴

今回の対象集団は 139 人で男性 85 人、

女性 54 人であった。また、集団の平均年齢は、 $70.3 \pm 6.0$  歳であった。男女間において飲酒の有無に有意な差が認められた ( $p < 0.01$ )。しかし、年齢、BMI、血圧、高血圧症、脳卒中、脂質異常症や糖尿病の既往の有無、喫煙の有無、抗血小板薬内服の有無では、男女間に有意な差は認められなかった。

### (2) 脳・高次機能に関する特徴

MMSE の総得点の平均では、男性  $28.5 \pm 1.9$  点、女性  $27.5 \pm 2.9$  点であり、男女間に有意差を認めなかった。語想起課題においても男女間に有意差はなかった。

MRI 画像における所見として、大脳白質病変の Fazekas 分類においては全体で G0: 38.8%、G1: 38.8%、G2: 12.9%、G3: 9.4%、G4: 0%であった。男女間に分布に有意差は認めなかった。

無症候性脳内微小出血の有無においては、男性で 30.6%、女性で 31.5%の保有割合で、男女間に有意な差を認めなかった。

### (3) 歯科項目・*S. mutans*に関する特徴

全体の平均として残存歯数は  $23.7 \pm 6.7$  本、修復歯数は  $11.2 \pm 5.0$  本、歯磨き回数は  $21.1 \pm 0.8$  本、う蝕歯を持つ者の割合は 33.8%であり、2 本以上のう蝕歯を持つ者は 12.9%であった。残存歯数・う蝕歯数・修復歯数・歯磨き回数・*S. mutans* の保菌の有無・*cnm* 遺伝子の有無において男女間に有意差を認めなかった。唾液より検出された *S. mutans* の保菌の割合は、全体で 135 人 (97.1%) であった。そのうち、*cnm* 遺伝子陽性の *S. mutans* の割合は 36.7%であった。*S. mutans* の検出および *cnm* 遺伝子の有無に関して男女間に有意差は認めなかった。

### (4) *cnm* 遺伝子の有無と各ファクターの関連

*cnm* 遺伝子の有無と年齢、BMI、既往歴、血液検査、MMSE 総得点、Fazekas 分類の分布に有意差はなく、無症候性脳内微小出血の有無にのみ有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。

#### (5) 無症候性脳内微小出血のリスクファクターの検討

年齢、BMI、高血圧症・糖尿病・脂質異常症・脳卒中の既往の有無、抗血小板薬の治療の有無、*cnm* 遺伝子の有無等のファクターと無症候性脳内微小出血の有無を比較したところ、BMI ( $p = 0.02$ ) および *cnm* 遺伝子の有無 ( $p < 0.01$ ) にのみ有意な差を認めた。

無症候性脳内微小出血の有無に対して、古典因子である年齢、BMI 等に加えて、高血圧症・脳卒中・糖尿病等の既往歴、*cnm* 遺伝子の有無のオッズ比を算出した。その結果、*cnm* 遺伝子陽性 *S. mutans* を有する者は陰性の者に比して粗オッズ比は 40.6 倍 (95%信頼区間: 13.2-124.8)、調整後のオッズ比においても 55.3 倍 (95%信頼区間: 15.4-199.2) で有意なリスクを認めた。他の因子では有意なオッズを認めなかった。

これらの結果より、*cnm* 遺伝子陽性の *S. mutans* の保菌の有無と無症候性脳内微小出血の関連が認められた。*cnm* 遺伝子陽性の *S. mutans* が従来より報告されている無症候性脳内微小出血のリスクファクターに加えて脳血管疾患の新しいリスクファクターとなることが示唆された。本研究では古典的リスクを超えるオッズ比を認め、更なる解明が必要であると考えられた。

MMSE で測定した認知機能と *cnm* 遺伝子陽性の *S. mutans* の有無には関連は認められなかったが、本研究で想定していた MCI 群がほとんどおらず MMSE 総得点の低下群が少なかったことが影響している可能性がある。

Fazekas 分類の分布でも *cnm* 遺伝子陽性の *S. mutans* の有無に関連を認めなかったが、無症候性脳内微小出血と成因が異なり、局在性の違いも影響している可能性が考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 2 件)

渡邊 功、宮谷史太郎、栗山長門、阪田亜実、瀬古千佳子、弘田真央、松川泰子、御神本奈保美、松井大輔、尾崎悦子、西垣 勝、山本俊郎、仲 周平、野村良太、仲野和彦、金村成智、武田和夫、水野敏樹、渡邊能行 *cnm* 遺伝子を有する *Streptococcus mutans* の保菌の有無と認知機能の関連の検討 第 24 回日本疫学会学術総会、2014.1.25、仙台

宮谷史太郎、栗山長門、渡邊 功、阪田亜実、瀬古千佳子、弘田真央、松川泰子、御神本奈保美、松井大輔、尾崎悦子、西垣 勝、山本俊郎、仲 周平、野村良太、仲野和彦、水野敏樹、武田和夫、渡邊能行、金村成智 *cnm* 遺伝子を有する *Streptococcus mutans* の感染と脳内微小出血・脳内白質病変の関連の検討 第 24 回日本疫学会学術総会、2014.1.24、仙台

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

渡邊 功 (WATANABE, Isao)

京都府立医科大学・大学院医学研究科

・助教

研究者番号: 10636525