

軟食嗜好による咀嚼機能障害と心疾患発症との関連性

奥村 敏

鶴見大学 歯学部生理学

【研究の背景】

現代人が軟食嗜好にいたる要因の 1 つとして歯周病による歯の喪失があげられる。歯周病と心疾患の関連性については 1 世紀以上まえから指摘され、そのメカニズムとして歯周病菌由来の lipopolysaccharide (LPS) により産生されるサイトカインが主要な原因であると考えられているが、その詳細なメカニズムに関する研究は不十分である (Kumar. J Physiol 2016)。最近の研究から歯周病患者で、 β_1 -アドレナリン受容体 (β_1 -AR) に対する自己抗体陽性率がきわめて高いこと (88.5%)、さらに突然死や心筋梗塞後の予後判定に有用な心拍変動 (HRV) が異常を示すことが報告された (J Oral Pathol Med 2012)。特筆すべきことは、歯周病患者に陽性率の高い血漿中の β_1 -AR 自己抗体は、心筋細胞表面に発現する β -AR の主要なサブタイプである β_1 -AR の強力なリガンドとして作用し、心筋細胞のアポトーシスを誘導することがラットを用いた動物実験で報告されていることである (Int Immunopharmacol 2012)。以上の事実は、歯周病患者の血液中に上昇した β_1 -AR 自己抗体ならびに心拍変動 (Heart rate variability/HRV) の異常は、 β_1 -AR/Gs α /adenylyl cyclase (AC) シグナルの慢性刺激状態が、主要な要因の 1 つであることが示唆される (J Oral Pathol Med 2012)。

申請者は、心臓特異的な発現を示す 5 型アデニル酸シクラーゼ (AC5) の欠損マウス (AC5KO) ならびに心臓特異的 AC5 過剰発現マウス (AC5TG) の解析を行い、AC5 は自律神経による心機能制御 (Okumura et al. Circ Res 2003) に重要であることを明らかにした (Okumura et al. J Apply Physiol 2008; Bai, Okumura et al. J Pharmacol Sci 2012)。また胸部大動脈狭窄 (TAC; transverse aortic constriction) (Okumura et al. Proc Natl Acad Sci USA 2003) や慢性カテコラミン投与による手法を用いて、交感神経過剰刺激による心不全誘発するストレスに対して、AC5KO は抵抗性を示すが、AC5TG では心不全発症が促進されることを明らかにした (Okumura et al. Circulation 2007)。さらに近年報告された、Protein kinase A (PKA) とは独立して、サイクリック AMP (cAMP) により活性化される、新規 cAMP 活性化因子 Epac1 (exchange protein activated by cAMP) (Nature 1998; Science 1998) の心臓特異的過剰発現マウス (Epac1TG) では、Epac は、サイトカインシグナル (Jak-STAT 経路) の活性化を制御する重要な調節因子であることを明らかにした (Jin, Okumura et al. Sci Rep 2016 in press)。

以上の実験結果は、交感神経過剰刺激による cAMP/Epac1 経路の持続的な活性化状態は、心疾患を発症する主要なメカニズムの 1 つであることを示唆している。

以上の申請者のこれまでの研究成果より、「歯周病による心疾患発症には、1) 歯周病菌が産生する LPS に起因するサイトカイン、ならびに 2) 歯周病による交感神経の慢性刺激状態が重要であり、特に cAMP/Epac1 経路の持続的な活性化が重要である」という仮説をたて、その検証を歯周病菌の最も主要な原因菌である Porphyromonas gingivalis (PG) 由来の LPS (PG-LPS) 投与による歯周病モデルを用いて行う。

【目 的】

「歯周病による心疾患発症には、PG 菌が産生する LPS ならびに交感神経過剰刺激に伴う cAMP/Epac1 経路の持続的な活性化が重要である」という仮説の検証を行うため、Epac1KO を用いて歯周病モデルを作成して、歯周病による心臓リモデリング (肥大、線維化、アポトーシス) 形成過程における Epac1 の役割を調べる。なお歯周病動物モデルは、PG 菌由来の

PG-LPS を 4 週間連日腹腔内投与(20 μ g/day)する方法で作成する(Physiol Rep 2013)。

【方法】

雄 8 週令の Epac1KO と、正常型マウス(wild-type:WT)に、歯周病モデルとして、PG 菌由来の lipopolysaccharide (PG-LPS:20 μ g/day:ip)を、コントロール群には同量の生理食塩水を 4 週間投与した(Physiol Rep 2013)。LPS 投与終了後に各臓器重量(心臓、肺、肝臓)と頸骨長を測定する。摘出組織は、2 分割して生化学・分子生物学実験用(-80℃保存)と組織学実験用(4%ホルマリン溶液)に分けて保存する。

【結果】

1) 心筋肥大: WT(C57BL/6)で作成した歯周病モデルでは心重量/脛骨比が有意に増加して心肥大が確認された。Epac1KOを用いて以上の仮説を検証中であるが、本仮説が正しければ Epac1KO では心肥大は抑制されると予測される。なお WT(C57BL/6)で確認された心筋肥大の所見を Hematoxylin-eosin (HE) 染色を行い、心筋細胞の断面積(CSA)を計測して組織学的手法を用いて確認した。

2) Masson-trichrome 染色で心臓線維化、TUNEL 染色で心筋細胞のアポトーシスを調べた。WTに PG-LPSを投与すると、心臓線維化ならびにアポトーシス陽性心筋細胞の増加が確認された。Epac1KO を用いて以上の仮説を検証中であるが、本仮説が正しければ PG-LPSを投与した Epac1KO での線維化領域ならびにアポトーシス陽性心筋細胞の増加は抑制される。

【考察ならびに臨床的意義】

1) 歯周病と心疾患の関連については、「因果関係がある」という報告が多い。しかしながら米国心臓病協会(AmericanHeartAssociation)より、「因果関係がある」と統計学的に断定するにはデータが不十分であることが報告された。歯周病と心疾患の因果関係を検証するには基礎研究と大規模長期介入試験の重要性が指摘されている。Epac は心疾患以外にインスリン分泌や動脈硬化にも重要であるという申請者らの報告を踏まえると、本研究は歯周病と生活習慣病との関連を分子レベルで解明する先駆的研究の代表例になる。

2) 本研究より若年期からの歯周病予防が健康寿命の延伸に貢献することが明らかになれば、欧米先進諸国に比べて低い日本の歯科検診受診率(スウェーデン 90%、アメリカ 80%、イギリス 70%、日本 6%)の向上につながり、国民の歯周病罹患率の減少に貢献する。

3) 歯周病による歯の喪失は現代人の不正咬合の主要な要因になっている。不正咬合によるストレスは、交感神経活性を高めて心疾患の発症率を増加させる。歯周病罹患率が低下し、高齢になっても自分の歯で食事ができれば、QOL の増加、心疾患や脳血管障害の減少、認知症の予防、年間 40 兆円を超える国民医療費削減にも貢献することが期待される。