

う蝕病原性細菌に引き起こされる循環器疾患



研究ノート

野村 良太*, 仲野 和彦**

Cardiovascular diseases induced by cariogenic bacteria

Key Words : *Streptococcus mutans*, collagen, infective endocarditis, cerebral hemorrhage

はじめに

ヒトの口腔内には約 700 種もの細菌が存在しており、大腸と並んで人体において最も多くの細菌種が生息する器官である¹⁾。抜歯や歯石除去などの歯科処置や日々のブラッシング、う蝕（むし歯）や歯周病などの歯科疾患が原因となり口腔内に出血が生じると、口腔細菌は血液中に侵入する^{2),3)}。多くの健常者では、血液中の口腔細菌は免疫系により短時間のうちに排除されるため問題が生じることは稀である。しかしながら、何らかの基礎疾患を有する患者では、血液中に侵入した口腔細菌が疾患の悪化に関与することがある。

口腔常在菌のうち、*Streptococcus mutans* はう蝕の主要な原因細菌として知られている⁴⁾。*S. mutans* は砂糖を代謝して非水溶性多糖と呼ばれる粘着性の物質を作り出し歯面に強固に付着した後に、酸を産生して歯質を脱灰させる能力を有する⁴⁾。一方、血

液中に侵入した *S. mutans* は、主として心疾患のリスクを有する対象に感染性心内膜炎を引き起こすことがある⁵⁾。特に、菌体表層にコラーゲン結合タンパクを発現する特殊な *S. mutans* が高い病原性を示すことが明らかにされている⁶⁾。また、コラーゲン結合タンパク陽性の *S. mutans* は、感染性心内膜炎の合併症である脳出血にも関与することが分かっている⁷⁾。本稿では、*S. mutans* が血液中に侵入した際に発症する可能性のある循環器疾患について、最新の研究成果をもとに紹介する。

S. mutans のコラーゲン結合タンパク

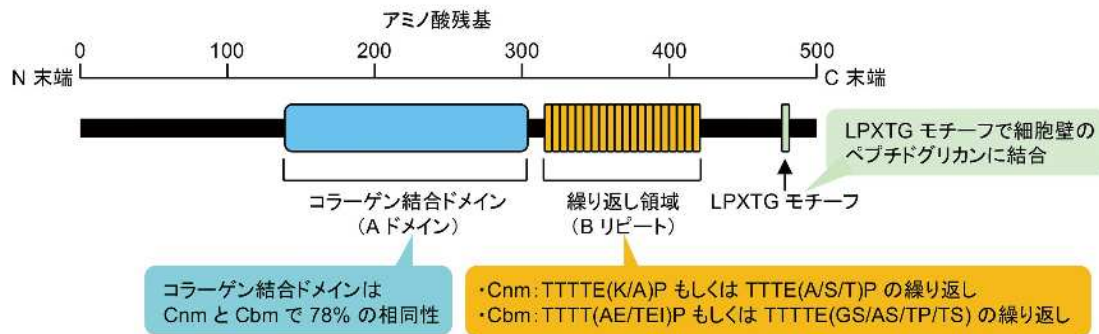
2004 年に *S. mutans* の菌体表層タンパクとして、分子量約 120 kDa のコラーゲン結合タンパクである Cnm の詳細が明らかにされた⁸⁾。2012 年には、Cnm と相同性を有するもう一つのコラーゲン結合タンパクとして Cbm が同定されている⁶⁾。Cnm 陽性の *S. mutans* は健常者の口腔において約 10~20% の頻度で存在し⁹⁾、Cbm は約 2% の頻度で存在する⁶⁾。これらのコラーゲン結合タンパクは、コラーゲン結合ドメインである A ドメインと繰り返し領域である B リピートからなり、末端に存在する LPXTG モチーフというアミノ酸配列を介して細胞壁に共有結合している（図 1）⁸⁾。コラーゲン結合タンパク陽性の *S. mutans* は、心臓の主要な構成成分である I 型コラーゲンや血管内皮細胞に付着することができる^{8),10)}。それに対して、コラーゲン結合タンパク陰性の *S. mutans* や、コラーゲン結合タンパク陽性 *S. mutans* のコラーゲン結合ドメインをコードする遺伝子を遺伝子操作により不活化させた菌株では、コラーゲンや内皮細胞への付着能は認められない¹⁰⁾。



* Ryota NOMURA
1975年8月生まれ
大阪大学・大学院歯学研究科 (2006年)
現在、大阪大学 大学院歯学研究科
准教授 博士(歯学)
専門/小児歯科学
TEL : 06-6879-2963
FAX : 06-6879-2965
E-mail : rnomura@dent.osaka-u.ac.jp



** Kazuhiko NAKANO
1971年11月生まれ
大阪大学・歯学部 (1996年)
現在、大阪大学 大学院歯学研究科
教授 博士(歯学)
専門/小児歯科学
TEL : 06-6879-2961
FAX : 06-6879-2965
E-mail : nakano@dent.osaka-u.ac.jp

図1 *S. mutans* のコラーゲン結合タンパク質の推定構造

S. mutans と感染性心内膜炎

感染性心内膜炎は、人工弁や心奇形など何らかの異常により生じた非細菌性の血栓に細菌が付着後、フィブリンや血小板などに被覆された疣腫（ゆうしゅ）と呼ばれる塊が形成される疾患である⁵⁾。口腔レンサ球菌属のうちミテイスグループに属する *Streptococcus sanguinis* や *Streptococcus mitis* が、亜急性感染性心内膜炎の原因細菌として最もよく知られており⁵⁾、数週間から数か月かけて進行し、治療を行わなければ死に至ることもある。*S. mutans* はこれらの菌に次いでよく認められ、10%~15%程度の感染性心内膜炎の症例で認められる^{11),12)}。

感染性心内膜炎の起炎菌の同定は、一般に血液培養法により行われる⁵⁾。一方、ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction; PCR) を用いた菌の検出法は感度が高く、研究分野で広く用いられている。PCR法を用いた分析結果では、感染性心内膜炎と診断され摘出された心臓弁の80%以上が *S. mutans* 陽性である上に、それらのほとんどがコラーゲン結合遺伝子に陽性反応を示している¹⁰⁾。この研究結果から、コラーゲン結合タンパク質陽性 *S. mutans* の保菌者は感染性心内膜炎を発症するリスクが高いと想定されるが、感染性心内膜炎は稀な疾患であるため分析に用いられた症例数が少なく、今後さらなる検討が必要である。感染性心内膜炎の症例だけでなく、心臓弁の狭窄症（加齢や先天的な異常が原因で心臓弁の開きが悪くなり血液が流れにくくなる疾患）に罹患した患者の心臓弁からも、約50~100%の高い割合で *S. mutans* の細菌DNAが検出されている^{13),14)}。これらの *S. mutans* が心臓において病原性に関与しているかどうかについては不明であるが、*S. mutans* は他の口腔細菌種よりも心

臓弁に到達しやすい性質を保有していると考えられる。

感染性心内膜炎の病原性を評価する方法として、ラットやウサギなどの動物を用いた心臓弁傷害モデルが知られている^{15),16)}。ラットの心臓弁傷害モデルに *S. mutans* を頸静脈から投与すると、コラーゲン結合タンパク質陽性 *S. mutans* を感染させたラットでは心臓弁への細菌の付着が確認される¹⁷⁾ (図2)。一方、コラーゲン結合タンパク質陰性の *S. mutans* を感染させたラットでは、心臓弁への菌の付着は認められないことから、コラーゲン結合タンパク質の有無が病原性に大きく関与することが示唆されている。最近では、動物実験よりも簡便に菌の病原性をスクリーニングするための方法として、哺乳類と体内動態が類似しているカイコガの幼虫や、心臓弁置換術で生体弁の材料として用いられているウシやブタの心臓弁を応用した感染実験が検討されており^{18),19)}、これらの実験においてもコラーゲン結合タンパク質陽性 *S. mutans* の高い病原性が確認されている。

S. mutans と脳血管疾患

脳出血は、脳内の細い血管が傷害されることによって脳の内部に出血が生じる疾患で、感染性心内膜炎の合併症として知られている⁵⁾。動物実験においては、露出させたマウスの中脳動脈に光照射を行うことにより軽度の脳出血を再現することができるモデルが存在する⁷⁾。このマウスモデルにコラーゲン結合タンパク質陽性の *S. mutans* を頸静脈から投与すると、脳出血の悪化が生じる。一方、コラーゲン結合タンパク質陰性の *S. mutans* を感染させたマウスや菌非感染のマウスではそのような脳出血の悪化は認められない。コラーゲン結合タンパク質陽性 *S. mutans* による脳出血は、傷害部位で露出したコラ



図2 ラット心臓弁傷害モデルにおける心臓弁の組織像 (グラム染色像)

ーゲン線維に本菌が付着することにより、コラーゲン線維への血小板の凝集が阻害され出血が延長した結果生じると考えられている。ヒトを対象とした研究では、脳出血の治療中もしくは治療後の患者のデンタルプラーク中からはコラーゲン結合タンパク陽性 *S. mutans* が約 40% の割合で検出され、この菌が口腔内に存在することにより脳出血のリスクが 4~5 倍上昇すると考えられている (図 3) ^{7),20)}。

近年の脳 MRI の発達により、破綻した毛細血管からわずかな赤血球が血管外へ流出する脳内微小出血の存在が報告されるようになり、70 歳以上の健常者の約 15% で存在が確認されている ²¹⁾。脳内微小出血が認められても無症状で経過するため見過ごされることが多いが、後になって介護を要する脳出血に発展する可能性がある。健常者を対象として行

われた分析では、口腔内にコラーゲン結合能が陽性の *S. mutans* を保有した場合に脳内微小出血を発症するリスクは、保有しない場合の約 14 倍になると報告されている (図 3) ²²⁾。また、これらのコラーゲン結合タンパク陽性 *S. mutans* の保菌者では、認知機能のうち言語の想起能力の有意な低下が認められている ²²⁾。さらに、急性期脳卒中中で入院した患者の深部領域に分布する脳内微小出血とコラーゲン結合タンパク陽性 *S. mutans* の間にも相関が認められていることから ²³⁾、コラーゲン結合タンパク陽性 *S. mutans* の存在は脳内微小出血や脳出血発症の有力なリスクファクターである可能性が高いと考えられる。

おわりに

本稿で述べた感染性心内膜炎や脳出血以外に、コラーゲン結合タンパク陽性 *S. mutans* による潰瘍性大腸炎、非アルコール性脂肪肝炎および IgA 腎症などの全身疾患に対する影響を報告してきた ²⁴⁾⁻²⁶⁾。口腔における出血は、全身につながる毛細血管の破綻を意味する。そこで、これらの全身疾患の予防には、口腔内に存在する *S. mutans* の菌数を減らすことと、口腔内からの出血のリスクを減らすことが重要である。そのためには、*S. mutans* が増殖するために必要な砂糖を含む食品の摂取に注意してう蝕を防ぐとともに、歯周疾患による歯肉からの出血を防ぐために日々の口腔清掃を徹底すべきである。また、定期的な歯科検診を受けることにより、歯科疾患の早期予防および治療に努めることも有効である。現在、コラーゲン結合タンパク陽性 *S. mutans* の検出は、研究施設で唾液やデンタルプラークから菌を培養し PCR 法により目的とする遺伝子を増幅させること

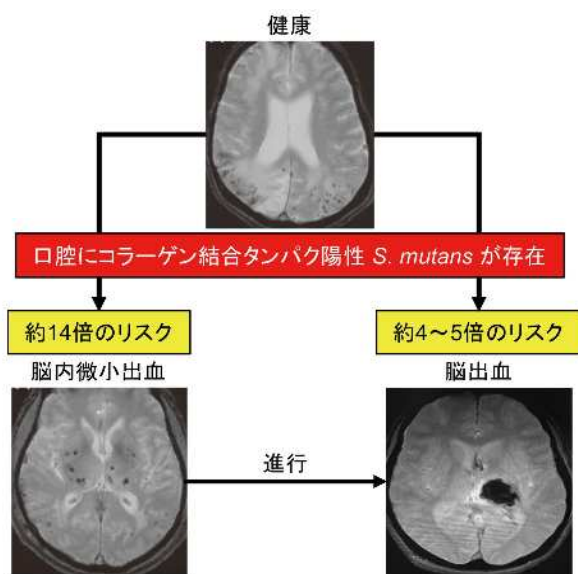


図3 コラーゲン結合タンパク陽性 *S. mutans* の口腔における存在と脳血管疾患との関連性

により行われている。将来的には、コラーゲン結合タンパク陽性 *S. mutans* の保菌者をより迅速に検出できるような簡易検出キットを開発し広く普及させていくことや、コラーゲン結合タンパクを標的とした治療法の開発を目指している。

文献

- 1) Aas JA, et al; J Clin Microbiol, 43: 5721-5132, 2005.
- 2) Debelian GJ, et al; Endod Dent Traumatol, 10: 57-65, 1994.
- 3) Roberts GJ, et al; J R Coll Surg Edinb, 45: 141-145, 2000.
- 4) Hamada S & Slade HD; Microbiol Rev, 44: 331-384, 1980.
- 5) Nakatani S, et al; Circ J, 83: 1767-1809, 2019.
- 6) Nomura R, et al; Mol Oral Microbiol, 27: 308-323, 2012.
- 7) Nakano K, et al; Nat Commun, 2: 485, 2011.
- 8) Sato Y, et al; J Dent Res, 83: 534-539, 2004.
- 9) Nomura R, et al; J Med Microbiol, 58: 469-475, 2009.
- 10) Nomura R, et al; Oral Dis, 19: 387-393, 2013.
- 11) Weinstein L, et al; Oxford University Press, p.35-p.72, 1996
- 12) Kim SL, et al; Diagn Microbiol Infect Dis, 91: 269-272, 2018.
- 13) Nakano K, et al; Oral Microbiol Immunol, 24: 64-68, 2009.
- 14) Oliveira FAF, et al; J Oral Pathol Med, 48: 745-753, 2019.
- 15) Nakano K, et al; J Dent Res, 87: 964-968, 2008.
- 16) Xiong YQ, et al; J Antimicrob Chemother, 71: 2890-5894, 2016.
- 17) Nomura R, et al; Infect Immun, 82: 5223-5234, 2014.
- 18) Avilés-Reyes A, et al; Mol Oral Microbiol, 29: 11-23, 2014.
- 19) Otsugu M, et al; Infect Immun, 85: 12, 2017.
- 20) Ienaga C, et al; World Neurosurgery, 113: e77-e81, 2018.
- 21) Yakushiji Y, et al; Stroke, 43: 1800-1805, 2012.
- 22) Watanabe I, et al; Sci Rep, 6: 38561, 2016.
- 23) Tonomura S, et al; Sci Rep, 6: 20074, 2016.
- 24) Kojima A, et al; Sci Rep, 2: 332, 2012.
- 25) Naka S, et al; Sci Rep, 6: 36886, 2016.
- 26) Misaki T, et al; Sci Rep, 6: 36455, 2016.

