



## 口腔ケアは認知機能の低下を防ぐ第一歩

～4人に1人が保菌者のミュータンス菌と認知機能低下に関する研究論文の掲載～

京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学助教 渡邊 功、准教授 栗山 長門らの研究による、コラーゲン結合能を持つミュータンス菌と認知機能の低下の関係性を明らかにし、本件に関する論文が2016年12月9日（木）に科学雑誌『Scientific Reports』に掲載されましたのでお知らせします。

これまでの研究で、う蝕（むし歯）の原因である特定のミュータンスレンサ球菌が、脳血管疾患のリスクとなる無症候性の脳内微小出血に関与していることを明らかにしてきましたが、今回、さらに一般住民において脳内微小出血の発生部位ごとの調査や認知機能に関するテスト等の横断研究にて検討したところ、コラーゲン結合能を持つミュータンス菌の保菌が認知能力の低下と強い関係性を示唆する結果となりました。

このミュータンス菌は一般住民の4人に1人が保有している可能性があるため、今後は本研究に基づき、保菌者の認知機能の低下等の発症を防ぐための検討を進めていきます。

### 【研究代表者】

京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学 助教 渡邊 功  
准教授 栗山 長門

### 【論文名】

Oral Cnm-positive *streptococcus mutans* expressing collagen binding activity is a risk factor for cerebral microbleeds and cognitive impairment

[日本語：コラーゲン結合能を持つミュータンス菌（むし歯菌）が無症候性の脳内微小出血の発症と認知機能の低下に関与]

### 【掲出雑誌】

科学雑誌 Scientific Reports [2016年12月9日（木）オンライン掲載]

問い合わせ	京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学 助教 渡邊 功 電 話：075-251-5789 E-mail：ricky@koto.kpu-m.ac.jp
-------	---

## 【研究概要】

### 1 研究の背景

無症候性の脳内微小出血 (Cerebral microbleeds) は、症候性脳卒中や認知症の重要なリスク因子ですが、その発症メカニズムは未だ十分に明らかとなっておらず、様々なリスク因子が報告されています。喫煙や飲酒などの生活習慣、高血圧症・脂質異常症などの従来から報告されてきたリスク因子とは別に、う蝕(むし歯)の主要因子の一つであるミュータンスレンサ球菌 (*Streptococcus mutans*) のうち、血管壁のコラーゲンと結合することで血管の損傷部位に集まって血小板の止血作用を阻害する性質を持つ Cnm タンパク陽性株が脳内微小出血の発症に関与することを 2015 年 10 月に京都府立医大当教室より (Miyatani F, et al. 2015)、また、2016 年 2 月に国立循環器病センターより (Tonomura S, et al. 2016) 報告しました。

しかし、急性脳卒中患者ではない一般住民においてコラーゲン結合能を持つミュータンス菌と、脳内微小出血の発症部位や認知機能の低下が、どのように関与しているかは明らかにはされていませんでした。

### 2 研究の内容

そこで、本研究は地域の一般住民を対象とした横断研究として実施したところ、今までに我々が示したコラーゲン結合能を持つミュータンス菌が無症候性の脳内微小出血のリスクを高めている可能性を再度示す結果となりました。

2015 年に報告した論文では、139 人の研究対象者においてコラーゲン結合能を持つミュータンス菌保菌者は非保菌者に対して 14.4 倍の脳内微小出血発症リスクでしたが (Miyatani F, et al. 2015)、今回の研究対象者 279 人においても 14.3 倍のリスクであり、いずれも高いリスクを示す結果となり、コラーゲン結合能を持つミュータンス菌と脳内微小出血の関連は非常に強いものと考えられます。

また、本研究では脳内微小出血の発生部位にも注目しました。脳内微小出血は発生する部位により、深部型、皮質型、混合型 (深部型+皮質型) の 3 タイプに大別されます。我々の急性脳卒中患者を対象とした先行研究ではミュータンス菌のコラーゲン結合能と深部型脳内微小出血が関連していましたが (Tonomura S, et al. 2016)、一般住民を対象とした本研究においてもコラーゲン結合能を持つミュータンス菌保菌者群は深部型脳内微小出血の発症の割合が高い結果となりました。

加えて、脳血管疾患の症状の表れていない一般住民においてもコラーゲン結合能を持つミュータンス菌の保菌により深部型脳内微小出血発症のリスクを高め、将来の脳血管疾患の前兆となっている可能性を示しました。

さらに、深部型脳内微小出血は認知機能障害に関与する報告されていますが、本研究においてもコラーゲン結合能を持つミュータンス菌保菌者群は単語想起課題 (1 分間に“か”のつく言葉をいくつ言えるかのテストなど) において、明らかなスコアの低下が見られ、自覚症状無く少しずつ認知機能低下を起こしている可能性を示しました。

### 3 まとめと今後の展望

本研究でコラーゲン結合能を持つミュータンス菌の保菌は深部型脳内微小出血の発症に関わり、更に認知機能の低下に関与することを示しました。これは急性脳卒中患者などの自覚・他覚症状のある人に限られたわけではなく、本研究が示したように無症候な一般住民においても、コラーゲン結合能を持つミュータンス菌の保菌が脳卒中や認知機能低下のリスクを高めていることが判明しました。

これまでの研究から、一般住民の4人に1人はこの菌を保菌している可能性があるため、保菌している人の口腔衛生・口腔内環境を向上させることで脳関連疾患の発症頻度を減少させることが出来ると考えられます。

今後は、本研究成果を元に、本菌を保菌している人が将来にわたって脳卒中や認知機能低下の発症を防ぐことができるよう、脳卒中や認知機能低下のリスクを下げる因子の検討を進めて参ります。

#### 【共同研究者】

渡邊 功<sup>1,4</sup>、栗山 長門<sup>1,2</sup>、尾崎 悦子<sup>1</sup>、松井 大輔<sup>1,4</sup>、小山 晃英<sup>1</sup>、中川 正法<sup>2</sup>、水野 敏樹<sup>2</sup>、田邑 愛子<sup>2</sup>、山田 恵<sup>3</sup>、赤澤 健太郎<sup>3</sup>、金村 成智<sup>4</sup>、山本 俊郎<sup>4</sup>、西垣 勝<sup>4</sup>、宮谷 史太郎<sup>1,4</sup>、岩井 浩明<sup>1,4</sup>、仲野 和彦<sup>5</sup>、野村 良太<sup>5</sup>、仲 周平<sup>5</sup>、猪原 匡史<sup>6</sup>、田中 篤太郎<sup>7</sup>、武田 和夫<sup>8</sup>、高田 明浩<sup>8</sup>、Robert P. Friedland<sup>9</sup>、渡邊 能行<sup>1</sup>

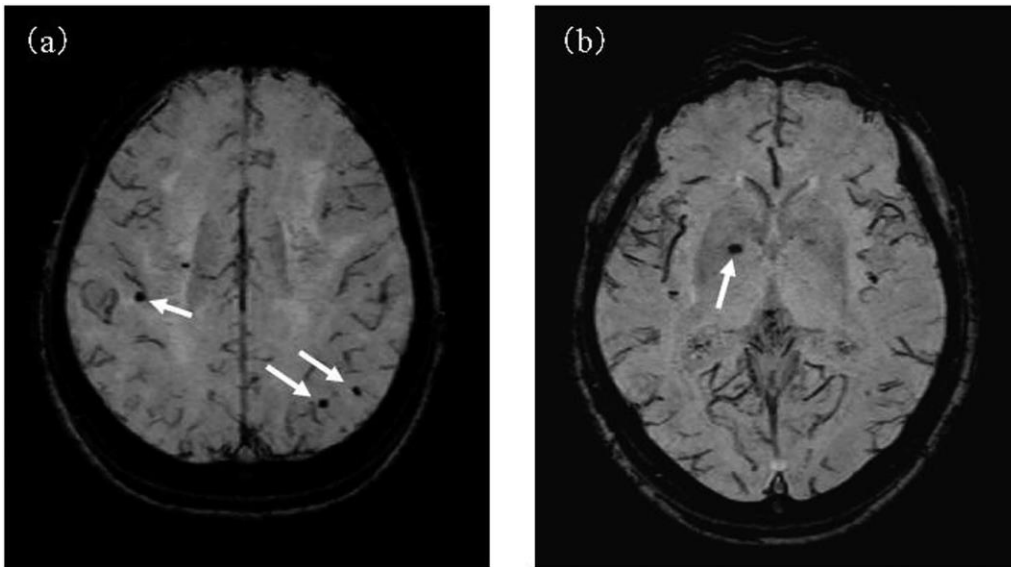
(所属) 1 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学、2 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学、3 京都府立医科大学大学院医学研究科放射線医学、4 京都府立医科大学大学院医学研究科歯科口腔科学、5 大阪大学大学院歯学研究科口腔分子感染制御学講座小児歯科学、6 国立循環器病研究センター脳神経内科、7 聖隷浜松病院脳神経外科、8 京都工場保健会、9 University of Louisville, Department of Neurology

#### 【研究資金】

平成 23-26 年度科学研究費補助金基盤研究(B)「軽度認知機能障害の発症要因に関する前向き追跡研究」(研究代表者: 渡邊能行)をベースとして、以下の研究費の上乗せ研究として実施

- ・平成 24-25 年度科学研究費補助金研究活動スタート支援「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」
- ・平成 26-27 年度科学研究費補助金若手研究 B「脳血管障害とコラーゲン結合蛋白を産生するう蝕原性細菌の関連の解明」
- ・平成 17-21 年度特定領域研究「分子疫学コーホート研究の支援に関する研究」
- ・平成 22-27 年度新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」

図1 脳MRI撮影による微小脳出血



(a) 皮質型微小脳出血の例、(b) 深部型微小脳出血の例

図2 コラーゲン結合能をもつミュータンス菌の保菌/非保菌による発生割合・発生部位の違い

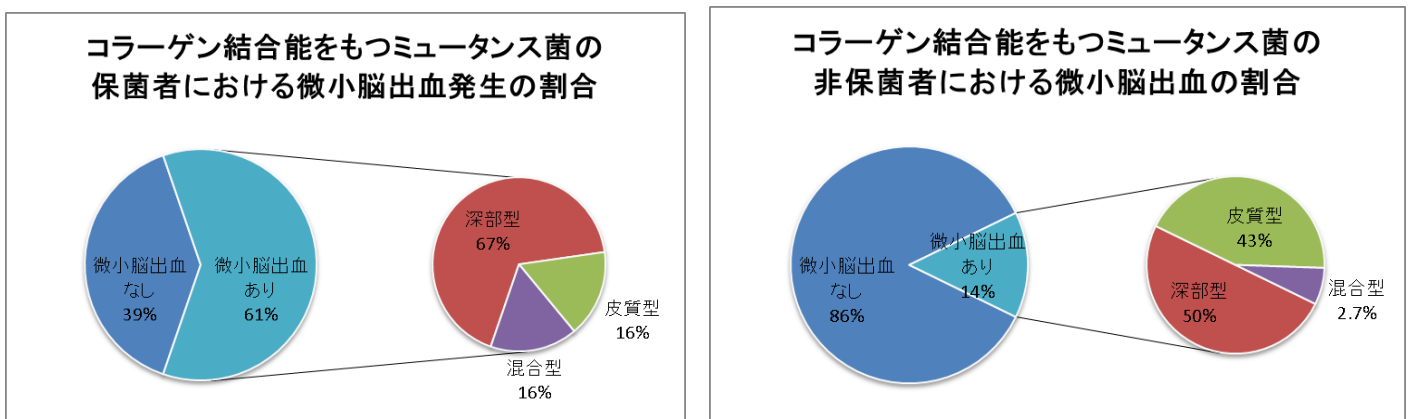


図3 コラーゲン結合能をもつミュータンス菌の保菌/非保菌による認知機能検査の比較

