

最近のトピックス

歯周疾患と心臓血管疾患

Periodontal disease and cardiovascular disease

新潟大学歯学部歯科保存学第二講座

山崎和久, 大澤 豊

Department of Periodontology,
Faculty of Dentistry, Niigata University
Kazuhisa Yamazaki, Yutaka Ohsawa

はじめに

歯周疾患の発症・進行・治療の予後が全身疾患の有無や、生活習慣に影響を受けることは多くの報告により明らかになっている。代表的な全身疾患としては糖尿病があげられ、インシュリン依存性の1型糖尿病、非依存性の2型糖尿病いずれにおいても非糖尿病患者の2 - 3倍の危険率で重症の歯周炎に罹患しやすいばかりでなく、治療効果も低いことが報告されている。ただしこれらのことは血糖値が適切にコントロールされていない場合のことであって、インシュリン療法、食餌療法、運動療法等でコントロールされている場合には、非糖尿病患者と病変の進行や治療効果に変わりはない。また喫煙も重度歯周疾患のリスク因子になることが明らかにされている。

一方、歯周疾患が全身疾患や出産時の異常と関連するという疫学調査の報告が増えている。欧米先進国で死因の第一位、日本でも第二位を占める心疾患、とりわけ冠動脈性心疾患（狭心症、心筋梗塞）に関連することが次第に明らかになってきており注目されている。平成10年度の科学技術報告によれば65歳以上の高齢者における循環器疾患罹患者の割合、並びにそれに支払われている医療費の割合は他の疾患に較べて飛び抜けて高くなっている（図1）。実際の心臓血管疾患の循環器疾患に占める割合については統計上は明らかではないが、死因に占める高い割合を考えると、罹患者、医療費とも高い比率を占めていることが予測される。従って、歯周疾患と冠動脈性心疾患の関係が科学的に解明されることにより歯周疾患の予防・治療が冠動脈性心疾患の予防に直接結びつく可能性があり、超高齢化社会を迎えつつある日本の医療の現状から重要な問題であると考えられる。そこで本稿では、疫学調査のデータ、病因の関連についてどのような可能性があるか我々の研究を含めて概説する。

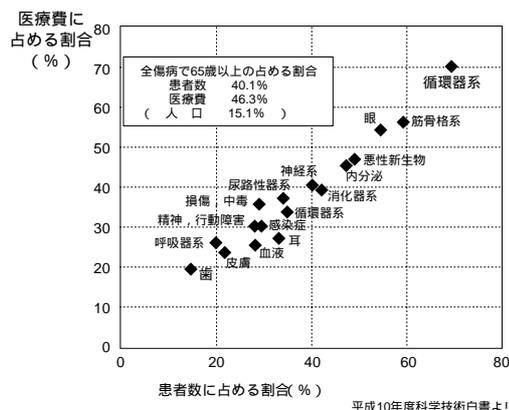


図1 傷病別に見た患者数及び医療費に占める65歳以上の高齢者の割合

動脈硬化症と冠動脈性心疾患

心筋梗塞、狭心症は冠動脈硬化症によって起こる。動脈硬化症とは、動脈壁が肥厚し、弾性が低下して硬くなった状態をいう。動脈壁の肥厚により内腔が狭くなると運動などで大量の血液を必要としている臓器に必要な血液を送るために心拍数が増加し、心筋がより多くの血液を必要とするが、冠動脈硬化があると心臓に十分な血液を送ることができなくなり、血液供給が低下して心筋酸素不足に陥り、狭心症が起こる。さらに病変が進んで血管の内腔が完全にふさがれるとその血管から栄養供給を受けていた心筋組織が壊死して心筋梗塞になる。

動脈硬化症のリスク因子と歯周病原細菌

喫煙、低HDL血症、高血圧症、糖尿病などは動脈硬化症の発症・進展を助長するリスク因子として良く知られているが、動脈硬化性プラークの中に多数のマクロファージ、T細胞の浸潤が見られること、また、少なくとも二種類の病原微生物、ヘルペスウイルスとChlamydia pneumoniaeが組織中に存在することから細菌、ウイルス感染とそれにもなう免疫応答も動脈硬化症の発症と密接な関係を持つことが明らかにされてきた¹⁾。P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans, P. intermediaなどの歯周病原細菌について調べられた論文では細菌DNAが検出されたことが報告されている²⁾。歯周病原細菌の存在がどのように動脈硬化症の発症・進展に関わっているかはまだわかっていないが、Chlamydia pneumoniaeに関しては興味ある報告が相次いでいる。この細菌と動脈硬化症の発症を結びつけている有力な物質としてストレスタンパクあるいは熱ショックタンパク（Heat Shock Protein; HSP）と呼ばれるタンパク質が考えられている³⁾。HSPはおよそ20あまりのファミリーからなるが、約

60KDaの分子量を持つHSP60ファミリーは熱や炎症など、細胞にとってストレスとなる刺激で原核細胞、哺乳類細胞のいずれにおいても発現され、種を越えてきわめてアミノ酸配列の相同性が高いと同時に免疫原性が高いという特徴を持つ。このため感染症や自己免疫疾患における役割について注目されるようになった。*C. pneumoniae*のHSPはもちろんのこと、*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*のHSPも互いに相同性が高いばかりでなく、ヒトのHSP60とも相同性が高いことがわかっている。

動脈硬化症におけるHSP60の役割

それではこのHSP60がどのように病態にかかわるのであるか？血管内皮細胞表面には血液の流れによって生じるshear stress(ずり応力)が常にかかっている。高血圧状態ではこのshear stressが大きくなり、また、高脂血症状態では血管壁局所で変性リポタンパク(酸化LDL)が出現しやすくなる。Shear stressを受けたり、酸化LDLと接触して機能異常をきたした内皮細胞にはHSP60が発現してくることが知られている。ヒトHSP60と相同性の高いタンパクを持った細菌に感染していると細菌のHSP60に対する抗体が産生され血中を循環するようになるが、抗細菌HSP60抗体には交叉反応性があるために傷害を受けた内皮細胞が発現しているヒトHSP60とも結合できる。このような抗原-抗体反応の結果、内皮細胞の傷害、マクロファージ、T細胞の活性化が起こり、その結果産生される炎症性サイトカインによりさらに炎症が進展するという悪循環に陥ると考えられている。

HSP60を介した歯周疾患と心疾患の関連性

我々は歯周炎患者血清中には健康者と比較して抗ヒトHSP60抗体、抗*P. gingivalis* GroEL(HSP60)抗体が高い濃度で存在すること、それらの抗体は互いに交叉反応性を示すことを明らかにした⁴⁾。抗原特異的抗体産生はT細胞によって制御されており、歯周炎患者歯肉局所に浸潤しているT細胞の認識している抗原は歯周ポケット内細菌叢の複雑さから考えるとかなり限定されたものである⁵⁾ことから、標的抗原として分子相同性の高いHSP60が疑われた。そこで末梢血T細胞をヒトHSP60、*P. gingivalis* GroELで刺激したときに増殖する特異的T細胞クローンの発現する受容体分子、歯周炎局所に浸潤しているT細胞の受容体分子を解析したところ全く同じアミノ酸配列を持つT細胞クローンが存在する患者がいることがわかった。これらのことは、歯周炎の病態において*P. gingivalis* GroELとヒトHSP60分子の相同性に基づく自己免疫反応の関与を示すばかりでなく、高脂血症、高血圧症などの古典的リスク因子の存在により血管内皮細胞が傷害を受けてHSP60を発現している歯周病

患者では抗ヒトHSP60抗体、抗*P. gingivalis* GroEL抗体の作用により動脈硬化症が発症・進展しやすい条件にあると言える。

本学医学部の第一内科、立川総合病院心臓血管外科との共同研究で冠状動脈に病変を有する腹部・胸部大動脈瘤切除術を受けた患者について検索したところ、いずれも歯周ポケットから*P. gingivalis*が検出され、同時に*P. gingivalis* GroEL、ヒトHSP60いずれに対する血清抗体価も上昇していた。また一部の患者動脈組織からはPCR法により*P. gingivalis*が検出された。これらのことは*C. pneumoniae*と同様、*P. gingivalis*が分子相同性の機構を介して動脈硬化症の病態に関与する可能性を示唆するものと考えられる(図2)。今後、さらなる科学的な検証を重ねて歯周疾患と全身疾患の関連を明らかにしていくことが必要である。

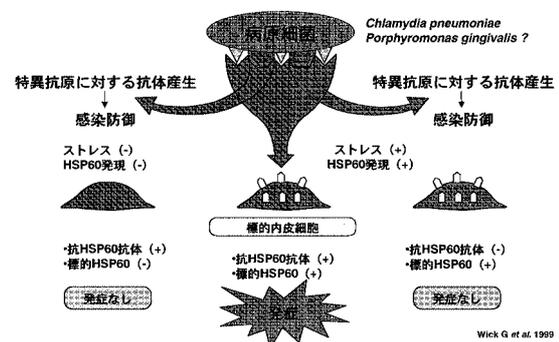


図2 HSP60に対する細胞性、体液性免疫応答と動脈硬化症

文 献

- 1) Ross R: Atherosclerosis-An inflammatory disease. N Engl J Med, 340: 115-126, 1999.
- 2) Beck JD, Garcia RJ, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S: Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol, 67: 1123-1137, 1996.
- 3) Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P: Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase expression. Circulation 98: 300-307 1998.
- 4) Tabeta K, Yamazaki K, Hotokezaka H, Yoshie H, Hara K: Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 family in periodontitis patients. Clin Exp Immunol, 120: 285-293 2000.
- 5) Ohsawa Y, Yamazaki K, Nakajima T, Hara K: Clonal accumulation of T cells bearing V β 6 T-cell receptor in chronic inflammatory periodontal disease. Oral Microbiol. Immunol. 15: 211-217, 2000.