

学位研究紹介

血清 PCSK9 レベルの上昇は歯周炎罹患と関連するが、LDL コレステロールレベルとは相関しない

Increased serum PCSK9 concentrations are associated with periodontal infection but do not correlate with LDL cholesterol concentration

新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野  
宮沢春菜

Division of Periodontology, Department of Oral Health Science,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science  
Haruna Miyazawa

【背景および目的】

歯周炎が全身の炎症状態のみならず脂質代謝にも影響を及ぼし動脈硬化症の進行に関与することが明らかになっている (Yamazaki *et al.*, Clin Exp Immunol 2007, Maekawa *et al.*, PLoS ONE 2011)が、その詳細なメカニズムは不明である。proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) は LDL 受容体の分解を誘導し、血中-細胞内コレステロールレベルの調節に関与する分子である。近年 LPS を投与したマウス肝臓において PCSK9 発現が上昇していることが報告され、歯周炎が PCSK9 を介して脂質代謝異常に関与している可能性が考えられる。本研究の目的は、日本人歯周炎患者における血清 PCSK9 レベル及び脂質プロファイルを明らかにすることである。

【材料および方法】

新潟大学医歯学総合病院歯周病診療室を受診した中等度から重度の歯周炎患者 40 名に対して、歯周治療の前に血清を採取した。血清中 PCSK9, IL-6, TNF- $\alpha$ , 抗 *Porphyromonas gingivalis* IgG 抗体価は ELISA 法にて、脂質プロファイルは高感度ゲルろ過 HPLC 法にて、高感度 CRP は免疫比濁法にて測定した。対照群として歯周炎に罹患していない健康者 30 名について同様の測定を行った。

【結果・考察】

対照群と比較して、歯周炎群において抗 *P. gingivalis* IgG 抗体価および高感度 CRP レベルが有意に上昇しており、*P. gingivalis* 感染による全身的な炎症応答の惹起が示唆された。歯周炎群において血清 PCSK9 レベルは有意に上昇し、HDL コレステロールレベルは有意に低下したが、LDL コレステロールレベルは 2 群間で差は認められなかった (表 1)。

また血清 PCSK9 レベルと LDL コレステロールの間に相関は認められず (図 1)、血清 PCSK9 レベルが高い群ほど脂質マーカーは高い傾向が、高感度 CRP レベルが高い群ほど血清 PCSK9 レベル及び LDL コレステロールレベルは高く、HDL コレステロールレベルは低い傾向が認められた。これらについては、炎症に対する脂質代謝の変動には複雑な制御機構が存在するのに加え、本研究の歯周炎群における血清 PCSK9 の上昇レベルでは、LDL コレステロールレベルの変動において LDL 受容体制御に与える影響がそれほど顕著ではな

表 1 臨床パラメーターと血清マーカー

	Periodontitis (n = 40)	Control (n = 30)
Age	52.1 $\pm$ 11.9 §	46.1 $\pm$ 6.3
Male / Female	13 / 27	16 / 14
Smoking status (never smoker / ever smoker)	33 / 7 ¶	30 / 0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8 $\pm$ 3.2	22.2 $\pm$ 1.9
Mean PD (mm)	3.4 (3.0 - 3.9) *	1.9 (1.9 - 2.1)
PD < 4 mm (percentage of sites)	69.0 (53.4 - 81.1) *	100 (98.9 - 100)
PD 4-6 mm (percentage of sites)	24.4 (13.3 - 41.6) *	0.0 (0.0 - 0.6)
PD > 6 mm (percentage of sites)	4.7 (2.3 - 8.1) †	0.0 (0.0 - 0.0)
Mean CAL (mm)	3.7 (3.3 - 4.7) *	2.1 (1.9 - 2.3)
CAL < 4 mm (percentage of sites)	56.5 (44.2 - 73.5) *	98.8 (97.9 - 100)
CAL 4-6 mm (percentage of sites)	31.7 (22.3 - 43.9) *	1.1 (0.0 - 2.1)
CAL > 6 mm (percentage of sites)	8.7 (3.1 - 15.5) *	0.0 (0.0 - 0.0)
Mean BL	34.6 (28.5 - 44.9)	ND
BL $\geq$ 50 % (percentage of sites)	17.4 (8.8 - 34.0)	ND
Number of teeth	26.0 (24.8 - 27.3) †	28.0 (26.3 - 29.8)
Antibody titers to		
<i>P. gingivalis</i> FDC381	7171.7 (3338.0 - 15009.8) *	635.6 (426.5 - 1701.8)
<i>P. gingivalis</i> Su63	6157.1 (3660.7 - 15773.6) *	1354.1 (793.8 - 2653.5)
hs-CRP (mg/l)	0.35 (0.17 - 1.08) ‡	0.16 (0.09 - 0.29)
IL-6 (pg/ml)	0.52 (0.29 - 0.68)	0.42 (0.26 - 0.64)
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	1.09 (0.77 - 1.41) ‡	1.60 (0.89 - 2.68)
TC (mg/dl)	194.0 (166.4 - 223.1)	191.6 (174.1 - 214.3)
LDL-c (mg/dl)	104.8 (87.9 - 125.9)	96.1 (74.3 - 108.7)
HDL-c (mg/dl)	53.8 (45.0 - 69.6) ‡	62.3 (56.6 - 66.9)
Triglyceride (mg/dl)	91.1 (70.4 - 127.4)	82.4 (55.8 - 115.9)
PCSK9 (ng/ml)	321.6 (245.5 - 404.7) *	185.8 (141.0 - 214.7)

Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. or median (IQR).  
\* $p < 0.0001$ , † $p < 0.005$ , ‡ $p < 0.05$ , versus control (Mann-Whitney U-tests);  
§ $p < 0.05$ , versus control (unpaired *t*-test);  
¶ $p < 0.05$  (chi-square test)  
PD, pocket depth; CAL, clinical attachment level; BL, bone loss; ND, not determined.  
TC, total cholesterol; LDL-c, low density lipoprotein-cholesterol; HDL-c, high density lipoprotein-cholesterol.

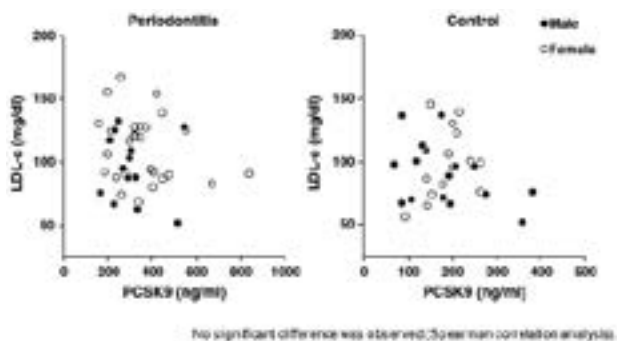


図1 血清 PCSK9 と LDL コレステロールの相関

かったことが考えられる。また血清 PCSK9 レベルと平均ポケット深さに有意に関連が認められたことから、血清 PCSK9 レベルは歯周炎の重症度を反映することが示唆された。(表2)

表2 PCSK9 と年齢, 喫煙, HDL-c, hs-CRP, TNF- $\alpha$ , 平均 PD との関連

	Standard $\beta$	$t$	$P$ -value
Age	0.225	1.868	NS
Smoking	0.001	0.013	NS
HDL-c	-0.069	-0.543	NS
hs-CRP	-0.117	-1.008	NS
TNF- $\alpha$	-0.176	-1.541	NS
Mean PD	0.317	2.655	0.010

Ages, HDL-c (mg/dl), TNF- $\alpha$  (pg/ml), and Mean PD (mm) were used as continuous variables, whereas Smoking (0: never smoker, 1: ever smoker) and hs-CRP (1 to 3: tertile groups of hs-CRP concentration) were used as categorized variables.  $R = 0.511$ , adjusted  $R^2 = 0.191$ ,  $F = 3.710$  ( $P = 0.003$ )

## 【結 論】

歯周炎罹患により血清 PCSK9 レベルが上昇した。歯周炎群において、血清 PCSK9 レベルと LDL コレステロールレベルの間に相関は認められなかったが、歯周病原細菌感染が脂質代謝に影響を与える可能性を示唆する。