

ヒト唾液中および血漿中の抗ホスホリルコリン抗体と動脈硬化リスクとの関連性 — 第二報 —



福井 誠¹⁾, サプタ・ムルヤトノ¹⁾, 後藤 優樹¹⁾, 三木 かなめ¹⁾, リタ・オリウエラ¹⁾, 片岡 宏介¹⁾, 林田 秀明²⁾, 北村 雅保²⁾, 川崎 浩二³⁾, 関田 孝晴⁴⁾, 中里 未央⁴⁾, 前田 隆浩⁴⁾, 齋藤 俊行²⁾, 伊藤 博夫¹⁾

1) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部予防歯学分野 2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔保健学分野
3) 長崎大学病院地域医療連携センター 4) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科離島・へき地医療学講座

【研究の背景】

ホスホリルコリン(PC)は、肺炎球菌の細胞壁多糖に存在する主要抗原決定基で、感染防御抗体の標的構造として知られている。PCはリン脂質の一つであるホスファチジルコリンの部分構造であり、その抗原性は通常の状態では問題にはならない。ところが、アテローム性動脈硬化症の誘発因子である酸化型LDLの分子上ではPCが発現し、マクロファージがこれを認識し取り込むことにより泡沫化を生じ、アテローム性動脈硬化症の発症に関与していることが最近注目を集めている。一方、正常動物の血中にはPCに対する抗体が存在しており、これがアテローム形成を制御している可能性が近年注目されており、PCに対する免疫応答が動脈硬化症の発症・進行抑制の予測因子となりうる可能性が報告されている。これまで我々は血中および唾液中の抗PC抗体の測定系を確立し、150人規模の日本人の地域住民集団において抗PC抗体価の測定を行った。その結果、歯周健康状態が良好な者では唾液中および血中のIgMクラスの抗PC抗体価の上昇が動脈硬化リスクの低下と関連する可能性が示唆された。

【目的】

400人規模の日本人の地域住民集団の対象として、歯周健康状態を考慮しつつ、血中および唾液中の抗PC抗体と動脈硬化リスクとの関連性を明らかにする。

【対象および方法】

【対象者】

平成21年と22年に長崎県五島市で実施された特定健康診査の機会に、動脈硬化検診と歯科検診を受けることに同意した40歳以上の住民397名(男性136名, 女性261名, 平均年齢67.1歳)

【心臓足首血管指数(CAVI: 血管壁の硬さの指標)】

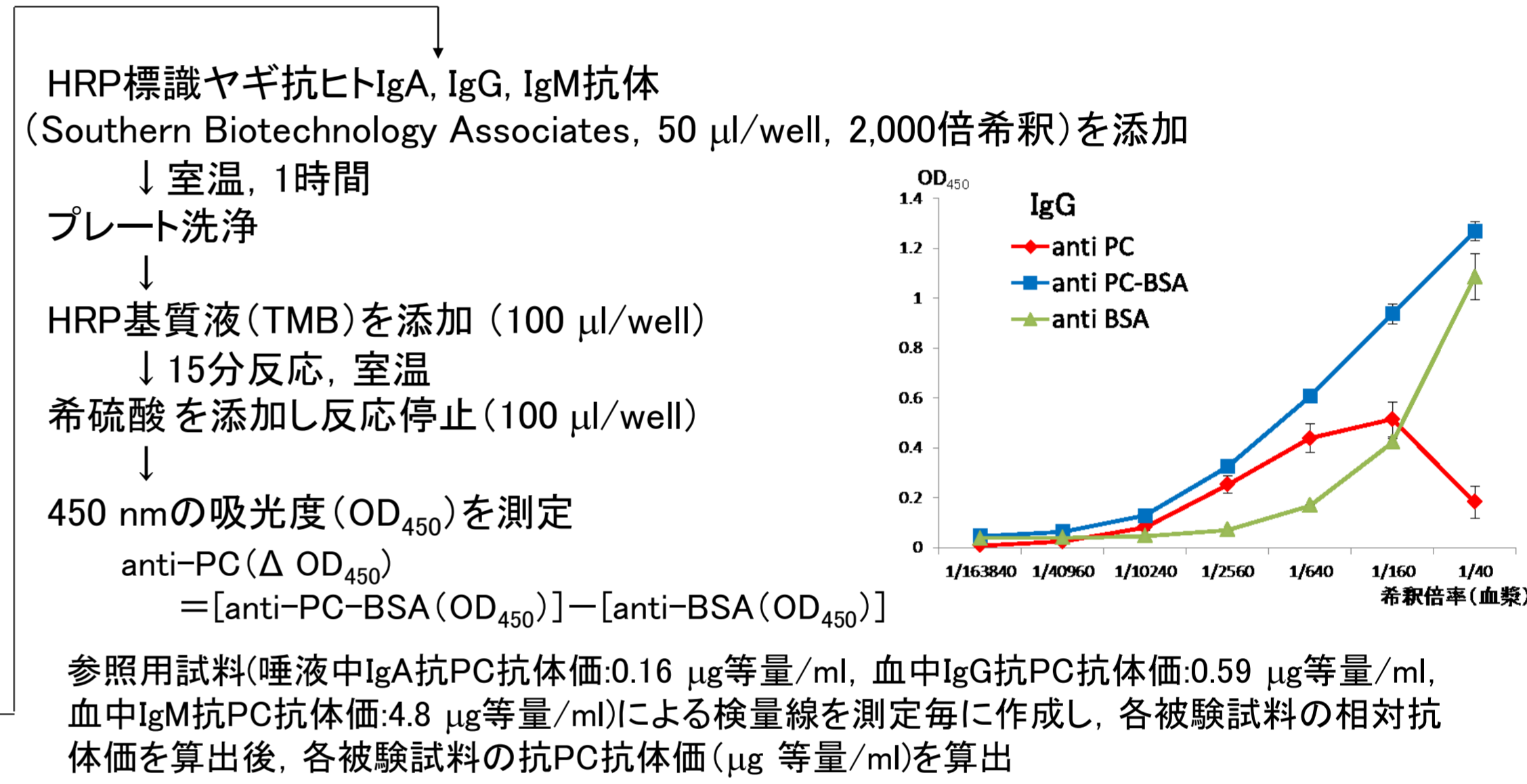
動脈硬化ハイリスク群: CAVI \geq 9.0
動脈硬化ローリスク群: CAVI $<$ 9.0

【歯周ポケット深さ(全存在歯の頬側近心および中央の二点測定)】 349名に実施

歯周健康群: 歯周ポケット $<$ 4 mm
歯周疾患群: 歯周ポケット \geq 4 mm(1部位以上)

【唾液および血中抗PC IgA, IgG, IgMの測定(ELISA法)】

PC-BSAおよびBSAを96穴マイクロタイタープレートに吸着(5 μ g/ml, 50 μ l/well)
↓ 4 $^{\circ}$ C, 16時間
プレート洗浄(0.05% Tween 20添加PBS)
↓
ブロッキング(25%ブロッカー, 大日本住友製薬, 200 μ l/well)
↓ 37 $^{\circ}$ C, 1時間
プレート洗浄
↓
10%ブロッカーにて希釈した各サンプルをwellに添加(50 μ l/well)
・唾液中抗PC抗体価測定...16倍希釈
・血中抗PC抗体価測定 IgA抗体価...40倍希釈 IgG抗体価...160倍希釈
IgM抗体価...640倍希釈
↓ 室温, 1時間
プレート洗浄



【結果】

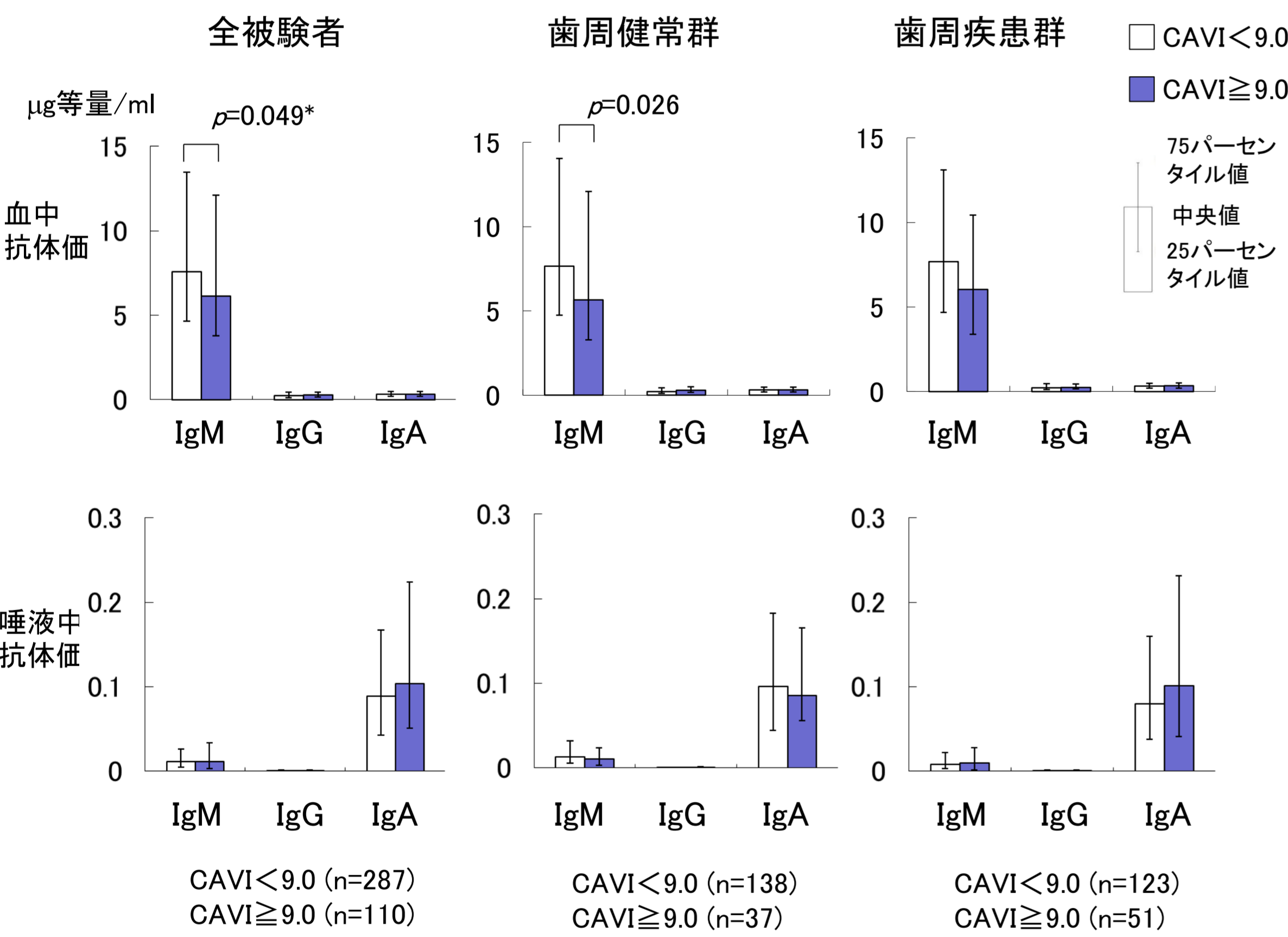


図 血中および唾液中抗PC抗体価

*: 有意確率は唾液中および血中抗PC IgM, IgG, IgA抗体価の4分割による4段階のランク(低抗体価:1~高抗体価:4)をMann-Whitney U検定により比較したときのものを表示

表 CAVIによる動脈硬化リスク判定と唾液中および血中抗PC抗体価の関連性

説明変数	有意確率	オッズ比	95.0% 信頼区間	
			下限	上限
全被験者(n=397)				
唾液中IgA抗PC抗体価	0.092	1.188	0.972	1.452
血中IgM抗PC抗体価	0.029	0.799	0.653	0.977
歯周健康群(n=175)				
血中IgM抗PC抗体価	0.031	0.693	0.496	0.968
歯周疾患群(n=174)				
唾液中IgA抗PC抗体価	0.066	1.316	0.982	1.764
血中IgM抗PC抗体価	0.071	0.754	0.555	1.025

ステップワイズロジスティック回帰分析(変数減少法)
目的変数...0: CAVI $<$ 9.0 (低リスク), 1: CAVI \geq 9.0 (高リスク)
説明変数...唾液中および血中抗PC IgM, IgG, IgA抗体価の4分割による4段階のランク(低抗体価:1~高抗体価:4)

【考察】

本研究の結果、血中IgM抗PC抗体の動脈硬化予防因子としての可能性がより強固に示唆された。血中IgM抗PC抗体は動脈硬化リスクの低下と関連しているが、歯周疾患を有する者では、歯周炎に罹患していることで産生される炎症性サイトカインや、血管内に侵入した歯周病原細菌が血管壁を傷害し、動脈硬化リスクを上昇させるという背景があり、IgM抗PC抗体の働きが見えにくくなっている可能性が考えられる。また、一部の口腔細菌の表層にもPC抗原が発現しており、歯周疾患に罹患している者では感作を受けて唾液中にIgA抗PC抗体が増えてくる可能性が考えられ、そのため歯周疾患群で見られている唾液中IgA抗PC抗体は、動脈硬化リスク上昇の直接的な原因ではなく、歯周疾患による動脈硬化リスクの上昇を間接的に反映しているとも考えられる。以上のことから、血中および唾液中の抗PC抗体の動脈硬化リスクへの影響を分析するにあたり、歯周疾患の有無という背景因子を考慮する必要があると考えられる。また、今後は追跡調査を行うことにより横断的研究で示されたリスク判定の正当性を検証する必要があると考える。

【参考文献】

- 福井 誠ほか
ヒト唾液中および血中の抗ホスホリルコリン抗体と動脈硬化リスクとの関連性: 五島研究
口腔衛生学会雑誌 2011; 61: 444.
- Binder CJ et al.
Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL.
Nat Med 2003; 9: 736-43.
- Su J et al.
Antibodies of IgM subclass to phosphorylcholine and oxidized LDL are protective factors for atherosclerosis in patients with hypertension.
Atherosclerosis 2006; 188: 160-166.