

令和2年11月24日

報道各位

国立循環器病研究センター  
国立大学法人大阪大学  
慶應義塾大学医学部

## 『悪玉むし歯菌』と『微小脳出血の出現』との関連を解明 脳卒中の機序の解明に寄与

国立循環器病研究センター（大阪府吹田市、理事長：小川久雄、略称：国循）の脳神経内科・細木聡医師（慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程4年）、齊藤聡医師、猪原匡史部長らを中心とする研究チームは、大阪大学大学院歯学研究科口腔分子感染制御学講座・野村良太准教授、仲野和彦教授、慶應義塾大学医学部内科学（神経）・中原仁教授、鈴木則宏名誉教授らの国際共同研究グループ（\*）とともに、むし歯の原因菌（いわゆるミュータンス菌）のうち、脳の血管内のコラーゲンと結合することができる *cnm* 遺伝子保有株（*cnm* 陽性ミュータンス菌）が、微小脳出血の出現に関与することを明らかにしました。本研究の成果はアメリカ心臓協会、アメリカ脳卒中協会発行の国際誌である *Stroke* の2020年12月号に掲載され、同誌の表紙を飾りました。

### ■背景

脳卒中は、寝たきりになる筆頭原因で、脳の血管が詰まる「脳梗塞」と、脳の血管が破れる「脳（内）出血」および「くも膜下出血」に分類されます。脳出血は全脳卒中の20%程度を占め、比較的発症する年齢が若く、症状が重篤となりやすいことが知られています。脳出血は高血圧や糖尿病などの生活習慣病と関わりが深いですが、それだけでは説明できない部分が多く、未知の要因があると考えられてきました。猪原部長らの研究チームは、2016年に *Nature* 誌系列のオンライン誌 *Scientific Reports* で、脳出血患者には *cnm* 陽性ミュータンス菌を持つ割合が多く、脳のMRI画像で観察できる微小な脳出血の跡が多いことを明らかにしていました。謂わばこの「悪玉むし歯菌」を、我が国では5人に1人程度が口の中に保有していますが、実際にこの菌の保有者の脳内で微小な脳出血が増えていくのか、経時的な変化は明らかになっていませんでした。

### ■研究手法と成果

研究グループは、脳卒中で当センターに入院した患者から同意を得て歯垢を採取し、その中に含まれるミュータンス菌を培養し、*cnm* 陽性ミュータンス菌と経時的な微小脳出血の出現率の関係を調査しました。その結果、*cnm* 陽性ミュータンス菌が歯垢中から検出され

た患者では、そうでない患者と比較して、微小脳出血の出現率が 4.7 倍高いことが明らかになりました。この「悪玉むし歯菌」は、生活習慣や年齢の影響によってほころびが出た脳血管のコラーゲンに接着し、炎症を起こし、出血を止める血小板の働きを抑制することで脳出血を引き起こすのではないかと考えられています (図)。

#### ■今後の展望と課題

今回、*cnm* 陽性ミュータンス菌と脳出血との関係を明らかにできたことから、脳卒中の機序の解明に寄与するものと考えられます。現在、*cnm* 陽性ミュータンス菌によって脳出血が引き起こされるメカニズムを探索する基礎研究や、国内 15 施設と協力して進めている多施設前向き研究、アフリカ、東南アジアを含む世界中の他人種・地域における本菌の役割を検討する国際共同観察研究を実施しています。我が国では欧米諸国と比べてまだまだ脳出血が多く、口腔内の悪玉むし歯菌を減らすために、口の中を清潔にすることが有効であると考えられます。

#### ■発表論文情報

著者：Satoshi Hosoki, et al

題名：Oral Carriage of Streptococcus mutans Harboring the *cnm* Gene Relates to an Increased Incidence of Cerebral Microbleeds

掲載誌：Stroke

DOI：10.1161/STROKEAHA.120.029607

#### ■謝辞

本研究は、JSPS 科研費 JP 19J00106・JP16K14573・19K22610、三井住友海上福祉財団研究助成、先進医薬振興財団・循環医学分野一般研究助成により資金的支援を受け実施されました。

(\*) 国際共同研究グループ (敬称略)

国立循環器病研究センター：細木聡、齊藤聡、殿村修一、石山浩之、吉本武史、池田宗平、池之内初、山本由美、服部頼都、三輪佳織、古賀政利、豊田一則、竹上未紗、猪原匡史

大阪大学大学院歯学研究科口腔分子感染制御学講座：野村良太、仲野和彦

慶應義塾大学医学部内科学 (神経)：中原仁、鈴木則宏

英国 Southampton 大学医学部：Roxana O. Carare

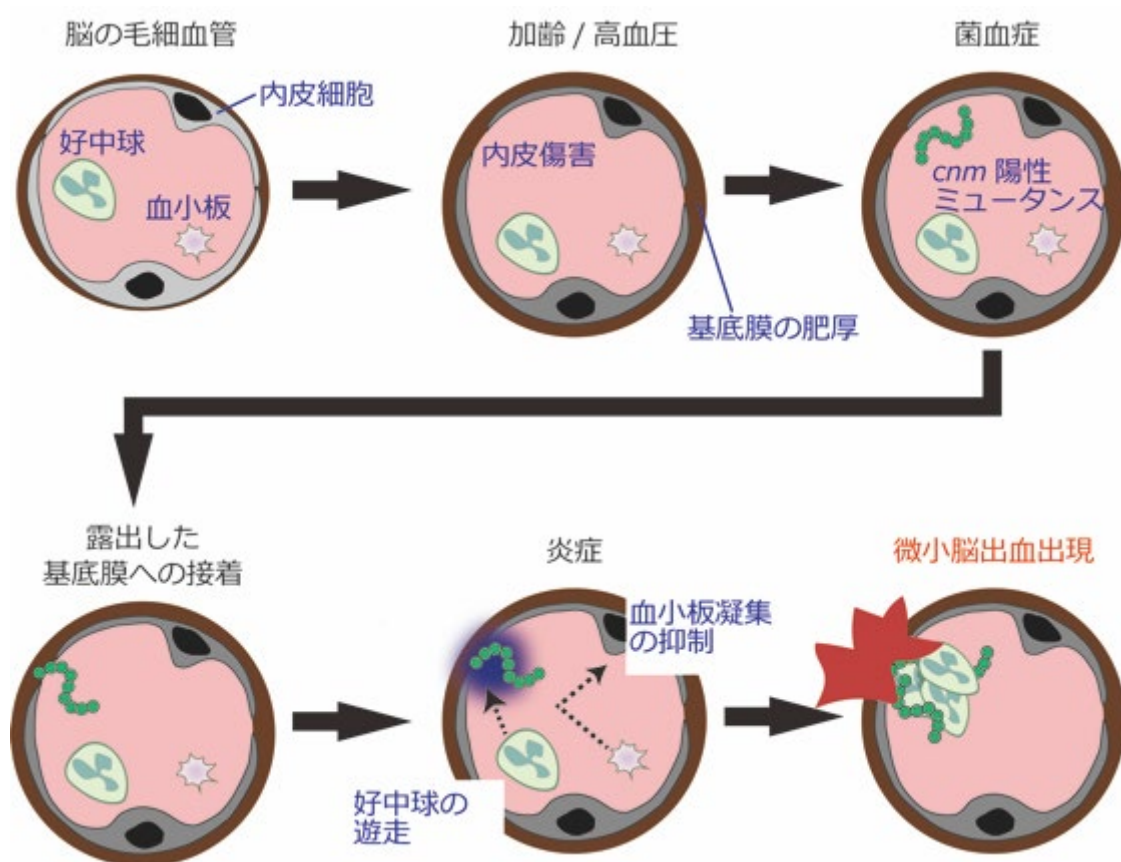
米国 Louisville 大学脳神経内科：Robert P. Friedland

【図】*cnm* 陽性ミュータンス菌が脳出血を起こすメカニズム

今回の研究成果から、下記のような機序が想定されます。

抜歯などの出血を生じる歯科処置や日常の歯磨きの際に生じる口腔内の小出血は口腔内細菌による菌血症(血液内に細菌がいる状態)を引き起こします。

加齢や高血圧等で脳血管の内皮細胞が傷害される(血管の壁にほころびができる)と、*cnm* 陽性ミュータンス菌は、血管の内側に露出したコラーゲンに付着し、炎症を引き起こし、血小板による止血の働きを抑制することで、微小脳出血や脳出血の原因になると考えられます。





※この報道資料は、大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、その他報道関係者の皆様にお届けしています。

**【報道機関からの問い合わせ先】**

国立循環器病研究センター

総務課広報係 木下、福田

TEL : 06-6170-1070(内線 31120)

大阪大学大学院歯学研究科

仲野和彦 教授、野村良太 准教授

TEL : 06-6879-2961

E-mail : nakano@dent.osaka-u.ac.jp

慶應義塾大学医学部内科学(神経)

中原仁 教授、鈴木則宏 名誉教授

TEL : 03-5363-3787

E-mail : nakahara@a6.keio.jp