

Title	3 1 : 免疫 - 血管 - 骨の多臓器システム連関を基軸とした血管石灰化の病態解明
Author(s)	安藤, 雄太郎; 塚崎, 雅之; 山口, 朗; 石原, 和幸; 高柳, 広
Journal	歯科学報, 122(2): 241-241
URL	http://hdl.handle.net/10130/5951
Right	
Description	

No.31: 免疫-血管-骨の多臓器システム連関を基軸とした血管石灰化の病態解明

安藤雄太郎¹⁾²⁾, 塚崎雅之²⁾, 山口 朗³⁾, 石原和幸¹⁾, 高柳 広²⁾ (東歯大・微生物)¹⁾
(東大院・医・免疫)²⁾ (東歯大・口科研)³⁾

目的: 心筋梗塞や脳卒中といった動脈硬化性疾患は毎年1,600万人以上の命を奪い、動脈硬化症は全世界の年間死亡者数の約29%を占めている。この動脈硬化の主な臨床症状の一つである血管石灰化は、致命的な心血管イベントの発症に繋がりがやすく、生命予後を顕著に増悪させる。しかし、その病態形成機序は未だ不明な点が多く、有効な治療法や治療薬は確立されていない。この血管石灰化には骨や免疫系の枢軸分子であるRANKL/RANK/OPGの関与が示唆されているが、その詳細なメカニズムは不明である。本研究では、免疫系-血管系-異所性骨組織による多臓器システム連関に着目して、血管石灰化におけるRANKL/RANK/OPGシステムの役割を解明し、現代社会の喫緊の課題である動脈硬化・血管石灰化の病態解明および新規治療法の開発することを目的とする。

方法: シングルセルRNA-seqにより、動脈硬化・血管石灰化病変に浸潤する免疫細胞、血管構成細胞の遺伝子発現を解析した。また、OPG-floxマウスを、間葉系細胞特異的Creマウス、骨芽細胞特異的Creマウスとそれぞれ交配して作出したコンディショナルノックアウトマウスに血管石灰化を

誘導し、 μ CT解析や組織学的解析を行うことで、血管石灰化におけるOPGの機能および発現細胞を生体レベルで検証した。

結果: 動脈硬化マウスモデルの病変部位のシングルセル解析により、石灰化移行前のタイムポイントにおける病変には、Th17細胞、CD8陽性T細胞、マクロファージの浸潤が認められた。また、RANKLはTh17細胞、RANKは血管平滑筋細胞およびマクロファージ、OPGは血管平滑筋細胞で高い遺伝子発現が認められた。さらに、さまざまなOPGコンディショナルノックアウトマウスの大動脈を μ CT解析および組織学的解析を行った結果、全身性OPG欠損マウスや間葉系細胞特異的OPG欠損マウスでは重度の血管石灰化を発症する一方、骨芽細胞特異的OPG欠損マウスでは血管石灰化を発症しないことが明らかになった。

考察: 以上の結果より、骨組織外の間葉系細胞が血管石灰化の抑制に重要なOPGの供給源であることが示唆された。本結果は「OPGの骨吸収抑制によるミネラル沈着制御」という従来の血管石灰化メカニズムの定説“Calcium shift theory (カルシウム移動説)”を覆しうるものと考えられる。

No.32: アルツハイマー病患者の口腔機能について

松元秀樹, 和田大岳, 後藤多津子 (東歯大・放射線)

目的: 口腔機能の低下は認知症発症の危険因子と言われ、歯の喪失はその1つである。アルツハイマー病(AD)モデルマウスにおける前臨床研究では、歯の喪失が三叉神経中脳路核の神経変性を生じ、その結果、近傍の青斑核とその投射部位の海馬で神経変性が誘発される可能性が示唆されている。ADには、65歳以上で発症する高齢発症ADと65歳未満で発症する若年発症ADがある。我々は、「口腔機能は、高齢発症AD患者、若年発症AD患者、健常者の順に低い」との仮説をたてた。また「各患者群において、その口腔機能はADの重症度と相関する」という仮説をたて本研究を行った。

方法: 本研究は東京歯科大学倫理審査委員会(967)および量子科学技術研究開発機構 研究倫理審査委員会(19-034)の承認を得て行った。

被験者 AD患者は臨床診断基準(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke AD and Related Disorders AssociationもしくはPetersenの診断基準)を満たし、かつPET検査でアミロイド β 蛋白陽性であった29名である(高齢発症AD20名, 若年発症AD9名)。さらに高齢発症ADと年齢がマッチした健常者29名を対象に以下を行った。

方法 (1)口腔内検査: 歯数の確認(残存歯数, 修復歯数, う蝕歯数), 歯周病の評価(歯周ポケット深さ4mm以上, 動揺度1以上の歯数, BOP陽性率), 咬合力, 咬合圧, 咬合接触面積の評価(Dental Prescale II, 富士フィルム, 東京, 日本)。

(2)神経心理検査: ミニメンタルステート検査, 前頭葉機能検査, 臨床的認知症尺度および合計尺度。

(3)統計解析: 各データは非正規分布を呈していたため(Shapiro-Wilk検定), 各口腔内検査結果についてKruskal-Wallis検定を, 多重比較はSteel-Dwass検定を行った。口腔内検査結果と神経心理検査との相関はspearmanの順位相関係数を用いて評価した。

結果: (1)口腔内検査結果について: 高齢発症AD群, 若年発症AD群, 健常対照者各群でそれぞれ残存歯数の中央値は24.0, 27.0, 25.0 ($p=0.180$), 歯周ポケット深さ4mm以上の歯数は1.00, 1.00, 1.00 ($p=0.842$)と有意差は認められなかった。他の口腔内検査結果についても有意差は認めなかった。

(2)口腔内検査結果と神経心理検査結果即ちADの重症度との間にも有意な相関は認められなかった。**考察:** 本研究で若年発症AD患者の口腔機能が初めて明らかとなった。しかし高齢発症AD患者, 若年発症AD患者, 健常者の間に統計学的有意差は認めなかった。これは被験者数が少ないことや、本研究参加者の健康意識の高さなどが原因として考えられる。

現在, PET検査を用いて本研究と同じ被験者の脳内異常タンパク質と各口腔機能の相関についても検討している。今後症例数をさらに追加し, 評価を行う予定である。