

## 高齢者口腔内慢性炎症が ADL に及ぼす影響について

丸山和佳子<sup>1)</sup> 小島規永<sup>2)</sup> 平山正昭<sup>3)</sup>

### 研究の背景

口腔は消化管の中で最も外側端に位置しており、常に外界と接触していること、歯という硬組織が存在するため異物反応がおこることが特徴である。高齢者の口腔内慢性炎症である歯周病は糖尿病、動脈硬化性疾患などの老年病の増悪因子であることが明らかとされている。また、歯周病は歯の喪失だけでなく、高齢者の口腔機能の低下を引き起こし、オーラルフレイル、あるいはその前段階である口腔機能低下症は高齢者の栄養摂取障害、全身状態低下、及び ADL、QOL 低下の原因となる可能性がある。

口腔は最も中枢神経に近い消化管であり、口腔内感染症は頭蓋内へ容易に到達することが知られている。口腔内炎症は他の消化管におけるそれよりも、血管系および末梢神経からの逆行性輸送により中枢神経変性のリスクをより強く増大させる可能性がある。

PD はアルツハイマー病に次いで発症率の高い神経変性疾患であり、消化管の細菌叢の変化や慢性炎症が酸化ストレスを介し、毒性を持つ構造異常  $\alpha$ -シヌクレイン生成に関与することが示唆されている。PD 患者の口腔内炎症に関する研究は多くないが、唾液腺には  $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が観察されることから、口腔内環境の変化が病因に関与していることが想定される。

近年我々はパーキンソン病 (PD) 患者唾液中の炎症メデイエーターであるミエロペルオキシターゼ (MPO) 活性が有意に増加していることを見出した。口腔内炎症を制御する因子について検討を行なった結果、一部の唾液サンプルにおいて MPO タンパク質量と活性が相関しないことから、ヒト唾液中に MPO 活性に影響を及ぼす生体内因子が存在する可能性が示された。

### 材料および方法

#### 1) 唾液サンプル採取と保存

高齢者施設 20 名、名古屋大学医学部神経内科の外来通院中の PD 患者 14 名を対象とした。朝食事前に唾液を採取し、サンプルチューブ (Salimetrics 社 Cryovial) にプラスチックストローを用いて唾液を 1 ml 採取し、遠心分離の後に  $-80^{\circ}\text{C}$  で保存した。

#### 2) 生体サンプルにおけるミエロペルオキシターゼ (myeloperoxidase, MPO) 活性の測定

Neutrophil MPO Activity Assay kit (Cayman) を用いて MPO 活性を測定した。

MPO 活性は液量 (ml) あたりの当量として 650nm の吸光度の増加率を測定した。標品中の MPO 活性と唾液中に存在する MPO 活性の和 (理論値) に対し、実際に測定した MPO 活性が低いものを「抑制」、高いものを「亢進」理論値通りのものを「影響なし」と評価した。

---

1) 愛知学院大学心身科学部健康栄養学科

2) 愛知学院大学歯学部有床義歯学講座

3) 名古屋大学大学院医学部保健学科

(人権の保護および倫理的配慮)

サンプルを採取する全ての者から同意を得た。本研究課題に関する人を対象とした医科学系研究については名古屋大学倫理委員会（受付番号8277）、愛知学院大学心身科学部倫理委員会（受付番号466）の承認を得た。

## 結果

健常な高齢者20人の中で唾液のMPO標品活性を抑制したものが2例、影響なしが10例、活性を亢進させたものが8例であった。PD患者14名についても同様な検討を行なったところ、MPO標品活性を抑制したものが6例、影響なしが4例、活性を亢進させたものが4例であった。MPO活性を亢進する例は健常な高齢者群で、MPO活性を抑制する例はパーキンソン病患者群で多い傾向が認められた。

## 考察

神経変性疾患であるPD患者では口腔内炎症が多く認められることは臨床的に報告されているが、病因との関わりは未だ明らかではない。歯周病の発症初期においては、口腔内プラーク中の歯周病菌によって活性化された好中球は組織内から口腔内への遊走が起こる。活性化好中球から放出されたMPOは過酸化水素から次亜塩素酸/次亜塩素酸イオン(HOCl/OCl-)を生成する。これらラジカルは殺菌作用をもつとともに、酸化ストレスによる組織傷害を起こす可能性がある。実際に血液中のMPOタンパク量および活性の増加は動脈硬化、特に心血管イベントのリスク予知因子であることが報告されており、動脈硬化巣の粥腫においては活性化好中球の集積とMPOによる脂質過酸化物の生成が認められる。口腔内においても同様な機序により酸化傷害と加齢変化が起こることが想定される。

今回の研究では、MPO活性に影響を及ぼす生体分子が唾液中に存在する可能性について検討を行なった。その結果、ヒト唾液中にはMPO酵素標品の活性に影響を及ぼす、すなわち活性を抑制または亢進させる因子が存在することが示された。特にMPO活性を亢進する例は健常な高齢者群で、MPO活性を抑制する例はPD患者群で多い傾向が認められた。

今後、唾液中に存在するMPO活性に影響を及ぼす生体因子を詳細に検討することで、神経変性疾患における口腔内酸化ストレス制御のメカニズムを明らかにしていきたい。

## COI

本開示すべきものなし。

## 謝辞

本研究遂行にあたり、愛知学院大学心身科学研究所の研究助成を受けたことを深謝いたします。

## 文献

- 1) Braak H et al., Neurobiol. Aging, 2003
- 2) Del Tredici et al., 2010
- 3) Kang U. et al., Mov. Disord., 2019
- 4) Lebouvier et al., PLoS ONE 2010
- 5) Stokholm MG et al., Ann. Neurol. 2016
- 6) Svensson E et al., Ann. Neurol. 2015
- 7) Adler CH et al., Neurology, 2014