

論文の内容の要旨

氏名：廣 畑 直 子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ヒト胎盤の trophoblast 浸潤に歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* 培養上清が及ぼす影響の研究

背景と目的

歯周病は歯科領域において齲蝕とならぶ2大疾患であり、口腔内常在菌の歯周病原細菌により引き起こされる慢性炎症疾患である。その影響は口腔局所にとどまらず、全身疾患との関連性が指摘されている。妊娠合併症もそのひとつである。歯周疾患との関連性が指摘される早産、妊娠高血圧症候群 pregnancy induced hypertension (PIH) は母児ともに影響が大きく、その管理は産科・新生児科的に極めて重要な問題である。歯周病と妊娠合併症については、Offenbacher らが低体重児出産と歯周病罹患に関連があると初めて報告して以降、歯周病合併妊婦では早産・低体重児出産、PIH の発生頻度が増加するとの疫学的研究報告がされる一方、関連はないとの報告もあり、必ずしも見解は一致しない。さらに、歯周疾患が妊娠合併症を引き起こす病態は不明である。

私たちは先に、歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* (P.g) 由来 lipopolysaccharide (LPS) (PGLPS) とニコチンで trophoblast の浸潤が抑制されることを報告した。しかし、非喫煙者でも歯周病に罹患している妊婦は PIH の発生頻度が高いとする報告がある。そこで私は、PGLPS 以外の何らかの可溶性成分が胎盤を傷害すると考え、そのメカニズムの解析をテーマとした。

対象と方法

- 1) 歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* (ATCC33277) の培養上清 (P.g sup) を不死化ヒト初期絨毛細胞株 HTR-8/SVneo に添加し、増殖能とアポトーシスを検討した。
- 2) マトリゲルアッセイで、間質浸潤への影響を検討した。
- 3) 初期胚を模倣する懸垂培養で形態学的な変化を検討した。
- 4) マイクロアレイ解析で遺伝子発現の変動を網羅的に解析した。
- 5) 上皮間葉移行 epithelial mesenchymal transition (EMT) のマーカーである Vimentin の免疫染色を行った。

結果

- 1) P.g sup は、検討した範囲の濃度で HTR-8/SVneo の増殖に影響を与えず、アポトーシスの誘導も見られなかった。
- 2) P.g sup は、HTR-8/SVneo のマトリゲル浸潤を有意に抑制した。
- 3) 光学顕微鏡による観察では胚様体辺縁の乱れ、透過型電子顕微鏡による観察では微絨毛の短縮、細胞間隙の拡大が見られた。
- 4) マイクロアレイ解析では、HOX-4、TLR4、TLR6、keratin など形態や分化に関与する遺伝子発現の増強を認め、母子免疫寛容に関わる IL-10 発現の低下がみられた。
- 5) P.g sup によって Vimentin 陽性細胞が減少した。

結論と考察

P.g sup に含まれる何らかの可溶性成分が口腔内から血行性に胎盤へ到達し、trophoblast の機能を傷害することが示唆された。Trophoblast の浸潤は妊娠の初期に起こるため、我々の実験結果から胎盤が形成された後、歯科的介入をしても妊娠予後の改善効果が見られないとする臨床知見を説明できる可能性がある。妊娠合併症の予防には、妊娠前からの歯科的管理の重要性が強く示唆された。P.g sup 中の責任分子および胎盤を傷害するメカニズムと予防手段の解明が今後の課題である。