

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 山 本 樹 生

（副査） 教授 越 永 従 道 教授 増 田 し の ぶ

教授 中 山 智 祥

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筆者らは先に報告した。しかし、非喫煙者でも歯周病に罹患している妊婦は妊娠高血圧症候群の発生頻度が高い。このため筆者は、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。その結果 1) 歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* (ATCC33277) の培養上清 (P.g sup) は不活化ヒト初期絨毛細胞株 HTR-8/SVneo のアポトーシスの誘導は見られない。2) マトリゲルアッセイで、間質浸潤への影響を検討し、P.g sup は、0.01-1% の濃度で HTR-8/SVneo の増殖に影響を与えないこと、P.g sup は、0.1% 以上の濃度で HTR-8/SVneo のマトリゲル浸潤を有意に抑制すること。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、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こと。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 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こと。5) 上皮間葉移行 epithelial mesenchymal transition (EMT) のマーカーである Vimentin の免疫染色を行い、P.g sup によって Vimentin 陽性細胞が減少すること示した。

これらのことより 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。trophoblast の浸潤は妊娠の初期に起こるため、これら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こと。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ることを示した。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成28年2月17日