

平成22年 6月 1日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20791354

研究課題名（和文） 早産・低体重児出産と歯周病の関連メカニズムの解析とその制御

研究課題名（英文） Analysis of the mechanisms between preterm birth and periodontal diseases.

研究代表者

瀧井 良祐 (TAKII RYOUSUKE)

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：00419558

研究成果の概要（和文）：本研究は、歯周病の最重要病原菌と考えられているジンジバリス菌の感染と早産・低体重児出産に対する関連性を明らかにし、その分子機構を解明することにある。本研究課題において、ジンジパイン阻害剤は歯周病による早産低体重児出産の抑制に効果があることが示された。しかし、重度の歯周病患者には、その効果は乏しく、やはり日常のプラークコントロールが重要であることが改めて示された。

研究成果の概要（英文）：Recent etpidemiological study showed that periodontal disease is a risk factor of preterm birth and low birth weight. Periodontal disease is a chronic inflammatory process and it is thought that the origin is infection by oral bacteria. These results indicate that gingipains inhibitors may be not the medication for periodontal disease, but also the preventive medicine for preterm birth and low birth weight by periodontal disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：歯科薬理学

## 1. 研究開始当初の背景

近年、母親の歯周病の進行度と早産や胎児成長抑制の相関性を示唆する様々な疫学的調査結果が報告されている。早産・低体重児出産とは、妊娠 24 週以降 36 週未満での分娩、または体重 2,500g 未満の低体重児出産をいい、医学的進歩によって以前なら死産となっていた低体重児の出生率が増加している。さらにこの 10 年においても、出生児全体における早産・低体重児出産の割合は 7 から 15% と増加傾向を示し、この現象は米国や日本を含めた世界的な傾向といえる。一方で、早産・低体重児出産は、胎児の死亡、また未熟児として生まれた子供に対しては精神的発育障害や難聴、視力の低下を引き起こすリスクが高いことが知られている。国内外から様々な疫学的・臨床的調査から報告がなされ、多くの研究者が歯周病と早産・低体重児出産の間に正の関連が見られるとしている。しかし現時点において、母体の歯周病罹患がどのようなメカニズムで早産・低体重児出産を引き起こすのかについてはほとんど解明されていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、歯周病の最重要病原菌と考えられているジンジバリス菌の感染と早産・低体重児出産に対する関連性を明らかにし、その分子機構を解明することにある。これまでの予備的な研究から、研究代表者はジンジバリス菌感染実験モデル動物を用いて、ジンジバリス菌感染と早産・低体重児出産に関するいくつかの興味深い知見を得ているが、分子メカニズムの解明および治療および予防法の確立には到っていない。そこで本研究では、(1)ジンジバリス菌感染実験モデル動物での母体に及ぼす病態生化学的ならびに免疫学的解析を行う。(2)ジンジバリス菌

が産生するジンジパインの早産・低体重児出産への寄与を種々の酵素欠損変異体を用いてマウス実験モデル動物系で解析する。(3)ジンジパイン阻害剤やヒト早産予防薬を用いた早産・低体重児出産の予防効果を *in vitro* および *in vivo* の系を用いて解析する。(4)妊娠ヒト血清や胎盤中でのジンジバリス菌やジンジパインの影響を含めた個体レベルでの生化学的、解剖学的変化を解析する。(5)上記の解析を通じて、ジンジバリス菌感染に対応する生体応答の制御を行い、本疾患克服のために新たな予防・治療戦略を開発する。

## 3. 研究の方法

(1)様々な遺伝的背景を持ったマウスにジンジバリス菌感染モデルを適用し、妊娠期の母体に対する免疫学的解析を行う。

(2)ジンジバリス菌が産生するジンジパインの早産・低体重児出産における役割をマウス実験動物モデル系にて検討を行う。

ジンジパイン阻害剤やヒト早産予防薬を用いた薬剤によるジンジバリス菌感染モデル動物に対する早産・低体重児出産に対する予防効果の解析

(3)妊娠ヒト血清やヒト胎盤中でのジンジバリス菌やジンジパインの影響を含めた解析を中心に早産・低体重児出産の原因を実験動物レベルから、ヒトへ解析を行う。

## 4. 研究成果

本研究は、歯周病の最重要病原菌と考えられているジンジバリス菌の感染と早産・低体重児出産に対する関連性を明らかにし、その分子機構を解明することにある。我々は、まず歯周病モデルマウスとして、ジンジバリス菌感染モデルマ

ウスを確立し、いくつかの興味深い知見を得ることができた。まず、妊娠マウスにジンジバリス菌を感染させると、 $2 \times 10^7$ CFU 以上では、仔の著しい体重の減少と早期出産を引き起こす。しかし、ジンジパイン欠損株では、 $1 \times 10^9$ CFU の菌を母体に注射しても、早産を引き起こすことはなかった。そこで、ジンジパインの早産・低体重児出産への強い関与が示唆されたので、ジンジパイン阻害剤による早産・低体重児出産の抑制を検討した。マウスに菌投与時に、Rgp、Kgp の阻害剤の単独及び併用効果にて、検討を行った結果、Rgp 阻害剤投与によって、ジンジバリス菌による早産低体重児出産に対し大きな改善が認められた。また、Rgp および Kgp 阻害剤の併用では、Rgp 阻害剤単独に比較し、さらに強い阻害効果を示した。次に、重度の歯周病患者をターゲットとした薬剤の阻害効果を調べる目的で、ジンジバリス菌投与後の、Rgp および Kgp 阻害剤投与による早産・低体重児出産の抑制を検討した。その結果、菌投与 6 時間後に阻害剤投与を行ったが、抑制効果はほとんど見られなかった。これらのことから、ジンジパイン阻害剤は歯周病による早産低体重児出産の抑制に効果があることが示された。しかし、重度の歯周病患者には、その効果は乏しく、やはり日常のプラークコントロールが重要であることが改めて示された。

##### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

① Ryosuke Takii, Sachiye Inouye, Mitsuaki Fujimoto, Tamami Nakamura, Toyohide Shinkawa, Ramachandran Prakasam, Ke Tan, Naoki Hayashida, Hitoshi Ichikawa, Tsonwin Hai, and Akira Nakai. Heat Shock Transcription Factor 1 Inhibits Expression of IL-6 through Activating Transcription Factor 3 *J. Immunol.*, 査読有り Jan 2010; 184: 1041 - 1048.

② Mitsuaki Fujimoto, Naoki Hayashida, Takuma Katoh, Kouji Oshima, Toyohide Shinkawa, Ramachandran Prakasam, Ke Tan, Sachiye Inouye, Ryosuke Takii, and Akira Nakai. A Novel Mouse HSF3 Has the Potential to Activate Nonclassical Heat-Shock Genes during Heat Shock. *Mol. Biol. Cell*, 査読有り Jan 2010; 21: 106 - 116.

③ Mitsuaki Fujimoto, Koji Oshima, Toyohide Shinkawa, Bei Bei Wang, Sachiye Inouye, Naoki Hayashida, Ryosuke Takii, and Akira Nakai. Analysis of HSF4 Binding Regions Reveals Its Necessity for Gene Regulation during Development and Heat Shock Response in Mouse Lenses. *J. Biol. Chem.*, 査読有り Oct 2008; 283: 29961 - 29970.

[学会発表] (計 3 件)

① 瀧井 良祐 熱ショック転写因子 HSF1 による炎症性サイトカイン発現の制御機構第 32 回日本分子生物学会、第 82 回日本生化学会合同年会 2009 年 12 月 9 日横浜

② 瀧井 良祐 温熱ストレスによる炎症性サイトカイン発現の抑制機構第 31 回日本分子生物学会、第 81 回日本生化学会合同年会 2008 年 12 月 10 日神戸

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

瀧井 良祐 (Takii Rysouke)

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：00419558

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし