

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19644

研究課題名（和文）母子健康に理想的な口腔環境を探る～歯周病原菌の小胞による胎盤組織への障害性～

研究課題名（英文）The effect of extracellular vesicles derived from periodontal bacteria on placenta-fetus growth

研究代表者

岡村 裕彦（Okamura, Hirohiko）

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：20380024

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、歯周病が胎盤組織に与える影響について、歯周病原菌が放出する小胞に着目して解析を行った。歯周病原菌由来の『細胞外分泌小胞』は胎盤・胎児に移行し、その成長を遅らせた。その胎盤では、血管走行の乱れと母体側の血管面積の減少が顕著に認められた。また、胎盤における血管形成に関わる因子の存在量が有意に低下していた。以上の結果は、母体が重度に歯周病に罹患した場合、歯周病原菌由来の『細胞外分泌小胞』が胎盤・胎児に到達し、その血管形成を阻害することで成長を妨げることを意味している。母体の健康と胎児の成長発育に理想的な口腔環境を築くことが重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、歯周病の全身性疾患への関与は、血流を介した細菌の直接移行あるいは免疫担当細胞への作用による炎症性サイトカインの放出によって生じると考えられてきた。本研究は、この従来の概念をこえて、歯周病原菌が病原因子を含む『細胞外分泌小胞』を放出することで、母体と胎児を繋ぐ胎盤組織に影響を及ぼすことを明らかにした。一連の研究は、口腔（細菌）環境が母体だけではなく、子孫の健康にまで影響を与えていることを実証するものであり、その分子メカニズムを解明することは、社会医学・看護学にとって重要な意義をもつと考えられた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we analyzed the effects of periodontal disease on placental tissue by focusing on vesicles released by periodontal pathogens. Extracellular vesicles derived from periodontal pathogens translocated to the placenta and fetus and delayed their growth. In the placenta, abnormal alignment of blood vessels and a decrease in blood vessel area on the maternal side were remarkably observed. In addition, the abundance of factors involved in angiogenesis in the placenta was significantly reduced. The above results indicate that when the mother possesses severe periodontal disease, extracellular vesicles derived from periodontal pathogens reach the placenta/fetus and inhibit growth by inhibiting angiogenesis. It is important to create an ideal oral environment for maternal health and fetal growth and development.

研究分野：口腔組織学

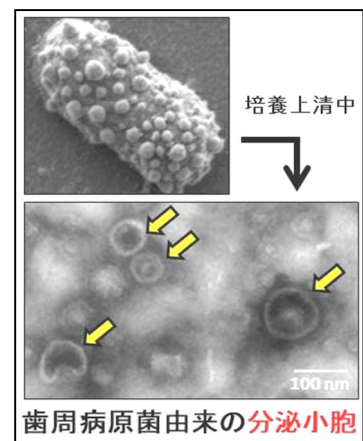
キーワード：歯周病 胎盤 胎児 細胞外小胞 血管新生

1. 研究開始当初の背景

胎盤は母体と胎児を結び、血液を介して栄養や代謝物、ガスの交換を行う精密な組織である。胎盤組織の恒常性は、母体の健康状態と胎児の成長発育に大きな影響を与え、その障害は、母体の高血圧症や肝臓・腎臓の機能障害、胎児の成長発育阻害に直結する。歯周病は歯周組織のみならず全身の健康状態に影響を及ぼす炎症性疾患である。妊娠中の母体が歯周病に罹患すると、母体の重篤な疾患や胎児の成長発育阻害を誘導する (Taniguchi-Tabata A et al, *Sci Rep*, 2020)。そのため、歯周病 (原菌) が胎盤組織にどのような障害を及ぼすかを明らかにすることは、母体の健康と胎児の成長発育に理想的な口腔環境を築くために重要であった。

我々は、歯周病原菌固有の DNA が胎盤組織で検出されたことから、菌由来の DNA や病原因子の胎盤への移行機序および胎盤組織の構造や機能への影響について解析を行っている。

近年、我々は歯周病原菌が小さな分泌物を恒常的に放出し、生体側の細胞に様々な障害を及ぼすことを報告してきた。この分泌物は、『細胞外分泌小胞』と呼ばれ、右図に示すように、細菌の外膜に由来する小胞で、内部には菌固有の DNA や病原因子を豊富に含んでいる。これまでの研究から、主要な歯周病原菌から放出される『細胞外分泌小胞』は、肝臓に移行し、糖代謝シグナルを阻害することで糖尿病を悪化させること、肺上皮細胞のバリア機構を破壊することを報告した (Seyama M et al, *Biochim Biophys Acta*, 2020, He Y et al, *Arch Oral Biol*, 2020)。



2. 研究の目的

本研究の目的は、歯周病が胎盤組織に及ぼす影響とそのメカニズムを解明することである。具体的には、歯周病原菌が放出する『細胞外分泌小胞』が母体と胎児をつなぐ重要な器官である胎盤組織にどのような影響を与えるかを調べることであった。本研究により、母体の健康状態の維持と胎児の正常な成長発育に対する理想的な口腔環境の構築を目指し、社会医学に貢献することを目指した。

3. 研究の方法

(1) 歯周病モデルマウスの胎盤における組織学的変化の解析

歯周病モデルマウスの交配により作製した妊娠 + 歯周病マウスの胎盤を組織学的に解析した。具体的には、胎盤を摘出し、組織切片を作製後、HE染色を行い、胎盤の組織・細胞および細胞外基質などの組織学的変化について調べた。

(2) 『細胞外分泌小胞』の胎盤組織への移行

歯周病原菌由来の『細胞外分泌小胞』を蛍光標識し、妊娠マウスの腹腔内または尾静脈に投与した。生体において蛍光標識物を検出する機器 (IVIS spectrum) を用いて、胎盤への移行について調べた。歯周病原菌の『細胞外分泌小胞』に特異的なマーカー (gingipainなど) を指標に胎盤への『細胞外分泌小胞』の移行 (どの細胞、領域なのか) について調べた。歯周病モデルマウスで同様の実験を行い、歯周病の重症化により『細胞外分泌小胞』の胎盤への移行が増加するか否か検討した。また、『細胞外分泌小胞』を長期投与した妊娠マウスの胎盤を採取し、HE染色や炎症性マーカーによる免疫染色を行い、形態変化や炎症の有無、免疫応答に関わる細胞の数などを調べた。

4 . 研究成果

妊娠マウスに投与した歯周病原菌由来の『細胞外分泌小胞』は、胎盤および胎児に移行した。また、その移行する量が多いほど、胎盤・胎児の成長発育の障害が強い傾向が認められた。胎盤組織中に放出される細胞外小胞に含まれる蛋白質を質量分析解析したところ、血管形成に関わる因子の有意な減少が認められた。実験群の胎盤組織では血管走行の乱れや母体側の血管面積の現象が認められた。好中球など炎症に関わる細胞の数には有意な差がなかった。以上の結果より、歯周病原菌は『細胞外分泌小胞』を介して胎盤の血管形成に影響を与え、胎盤・胎児の成長に障害をもたらすと考えられる。妊娠時の口腔環境は、胎児の成長に影響することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshida K, Yoshida K, Fujiwara N, Seyama M, Ono K, Kawai H, Guo J, Wang Z, Weng Y, Yu Y, Uchida-Fukuhara Y, Ikegame M, Sasaki A, Nagatsuka H, Kamioka H, Okamura H, Ozaki K.	4. 巻 1867(11)
2. 論文標題 Extracellular vesicles of <i>P. gingivalis</i> -infected macrophages induce lung injury.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 166236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2021.166236.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Weng Y, Wang Z, Fukuhara Y, Tanai A, Ikegame M, Yamada D, Takarada T, Izawa T, Hayano S, Yoshida K, Kamioka H, Okamura H.	4. 巻 47(6)
2. 論文標題 O-GlcNAcylation drives calcium signaling toward osteoblast differentiation: A bioinformatics-oriented study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioFactors	6. 最初と最後の頁 992-1015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/biof.1774.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Okamura H, Hirota K, Yoshida K, Weng Y, He Y, Shiotsu N, Uchida-Fukuhara Y, Tanai A, Guo J.	4. 巻 57
2. 論文標題 Outer membrane vesicles of <i>Porphyromonas gingivalis</i> : novel communication tool and strategy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Dental Science Review	6. 最初と最後の頁 138-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdsr.2021.07.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Tanai A, Okamura H.	4. 巻 63(1)
2. 論文標題 The role of extracellular vesicles throughout normal pregnancy and in relation to oral bacteria.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 14-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2021.01.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 竹本史子, 福原瑠子, 池亀美華, 上岡寛, 岡村裕彦
2. 発表標題 In Vitroで骨芽細胞分化を促進する一軸的伸展刺激条件の検討
3. 学会等名 第29回硬組織再生生物学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡村裕彦
2. 発表標題 骨関連細胞における蛋白質脱リン酸化酵素と糖鎖修飾の役割
3. 学会等名 第29回硬組織再生生物学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 棚井あいり, 福原瑠子, 河合穂高, 江口傑徳, 池亀美華, 吉田賀弥, 岡村裕彦
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisはマクロファージの細胞外小胞を介して胎児の成長を遅延した
3. 学会等名 第29回硬組織再生生物学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 棚井あいり, 福原瑠子, 江口傑徳, 植田幸嗣, 吉田賀弥, 岡村裕彦
2. 発表標題 歯周病原菌に感染したマクロファージ由来の細胞外小胞は胎盤の血管形成を阻害する
3. 学会等名 第8回日本細胞外小胞学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Weng Yao, Heriati Sitosari, 福原瑠子, 池亀美華, 岡村裕彦
2. 発表標題 O-GlcNAcylation drives calcium signaling towards osteoblast differentiation
3. 学会等名 日本解剖学会第75回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Heriati Sitosari, Weng Yao, 福原瑠子, 池亀美華, 岡村裕彦
2. 発表標題 O-GlcNAcylation affects the growth and migration ability of human oral squamous carcinoma cells
3. 学会等名 日本解剖学会第75回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹本史子, 福原瑠子, 池亀美華, 上岡寛, 岡村裕彦
2. 発表標題 間欠的・持続的伸展刺激受容後における骨芽細胞の経時的変化
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福原瑠子, 蔦谷匠, 澤藤りかい, 島村繁, 松村博文, 石田肇, 池亀美華, 岡村裕彦
2. 発表標題 オホーツク文化人の歯石を対象とした古代プロテオミクス解析の検討
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

小さな分泌物が語る～歯周病と全身性疾患の新たな関連
https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id715.html
“骨が作る若返り物質”が運動で増える?!
http://shin-iryu.hospital.okayama-u.ac.jp/data/296/topics_dt1/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉田 賀弥 (Yoshida Kaya) (60363157)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・准教授 (16101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
中国	中国医科大学			
インドネシア	ガジャマダ大学			