

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09925

研究課題名（和文）低体重出生に関わる苦味受容体を介した歯周病原細菌の影響

研究課題名（英文）Effects of periodontal pathogenic bacteria mediated by bitter taste receptors related to low birth weight

研究代表者

石河 太知 (Ishikawa, Taichi)

岩手医科大学・歯学部・教授

研究者番号：10569247

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：日本における出生数は激減している一方で低出生体重児の割合は増加しており、その後の発育にも影響が懸念されている。その一因として、歯周病が早産や低出生体重児出産のリスクを倍増するという報告もあることから、メカニズムの探索を行った。歯周病原細菌であるPorphyromonas gingivalisやFusobacterium nucleatum 菌体やその菌体成分であるLPS等を用いて、臍帯血管内皮細胞を刺激し、遺伝子発現の変化やタンパク発現の変化を検討した。その結果、歯周病原細菌は臍帯を構成する血管内皮細胞へ影響を及ぼし、苦味受容体の発現を変化させるとともに血管新生にも関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国の出生数は50年間で半減する一方、低出生体重児の割合は倍増している。さらに低出生体重児は将来の発育にも影響が懸念されることは厚生労働省でも問題視されている。したがって、低出生体重児の割合を減少させることは極めて重要な課題である。加えて歯周病が早産や低出生体重児出産のリスクを倍増するという報告もあることから、この歯周病と低出生体重児出産の関係をこれまででない視点から検討を加えた。本研究結果より、これまでに報告のある炎症性サイトカイン以外に影響を及ぼす因子を示唆できたことにより、今後の予防、治療法に役立つものと思われる。

研究成果の概要（英文）：While the number of births in Japan has dropped dramatically, the proportion of low birth weight babies has increased, raising concerns about the impact on their subsequent development. One of the reasons for this is that periodontal disease has been reported to double the risk of premature birth and low birth weight babies, so we explored the mechanism. Umbilical vascular endothelial cells were stimulated using periodontal pathogenic bacteria Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum and their bacterial components such as LPS, and changes in gene expression and protein expression were examined. The results suggested that periodontal pathogenic bacteria affect the vascular endothelial cells that make up the umbilical cord, changing the expression of bitter taste receptors and also being involved in angiogenesis.

研究分野：口腔微生物学

キーワード：歯周病 低出生体重児 歯周病原細菌 血管新生因子

1. 研究開始当初の背景

1970年には193万4,239人であった日本の出生数は2018年に91万8397人となり、半数以下に激減している(厚生労働省・平成30年人口動態統計月報年計の概況)。また、1980年に5.2%であった低出生体重児の割合は2016年では9.4%とほぼ倍増している(内閣府男女共同参画局)。加えて2019年、ユニセフなどが2015年に世界で生まれた新生児を対象に行った分析によれば、低出生体重児の数は出生数全体のおよそ7人に1人に当たる2,000万人以上にのぼる(Blencoweら、2019)。また、低出生体重児は将来、高血圧症や糖尿病などのいわゆる生活習慣病を発症する頻度が高くなる可能性が指摘されている(内閣府男女共同参画局)。加えて2009年、厚生労働省は周産期医療整備指針で、10,000出生当りのNICU必要病床数を20から25~30に上げ、その目標は2014年に達成されたが、そこで働く新生児医師数は横ばいであるため、平均的な業務量が1.5倍になったうえに、地域格差がきわめて顕著になるという問題がある(Tamuraら、2017)。このように低出生体重児の割合を減少させることは現在極めて重要な課題である。低出生体重児の原因は様々であるが、低所得国では、主な要因は子宮内での不十分な発達で、より開発が進んだ国では早産と関係しているとユニセフで公表されている。さらに妊娠中の喫煙によるもの(Roquerら、1995)や母親の歯周病も胎児に影響を及ぼしていることが示唆されている(Liangら、2018)。2019年、第2回妊産婦に対する保健・医療体制の在り方に関する検討会(厚生労働省)において、歯周病に罹患した妊婦では、早産では2.01倍、低出生体重児出産では2.2倍、早産と低出生体重児出産へのリスクは4.68倍も高いという報告(Corbellaら、2012)も取り上げられており、歯周病と早産、低出生体重児出産との関係は非常に重要な問題となっている。通常分娩でも出産直前には、胎盤などの産婦人科器官における女性ホルモンバランスの変化や炎症性サイトカインの上昇を伴う事が知られ、上行性膣炎などの産婦人科器官での炎症が血中サイトカインレベルを上昇させ早産、低出生体重児出産に至らしめるという分娩のメカニズムが提唱されている(Kamelら、2010)。そこで、歯周組織中および血中での炎症性サイトカイン濃度に注目した研究が行われている。しかしながら、胎児の発育に重要である胎盤や臍帯における血管系の成熟と歯周病原細菌との関係に注目した研究は行われていなかった。

2. 研究の目的

本研究は早産や低出生体重児出産において、胎盤や臍帯の血管内皮細胞に発現する苦味受容体と血管内皮細胞から分泌される血管新生因子やその受容体の発現量に注目し、血管内皮細胞に発現する苦味受容体と血管の恒常性の破綻、さらにその血管恒常性の破綻に対する歯周病原細菌の関わりを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) ヒト臍帯血管内皮細胞(HUVEC)を用いて、ヒトに発現が認められている25種類の苦味受容体の発現を逆転写PCRにより確認した。

(2) 歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* 菌体やLPSでHUVECを刺激し、苦味受容体の発現に影響があるか検討した。

(3) 同様に種々のサイトカインでHUVECを刺激し、苦味受容体の発現に影響があるか検討した。

(4) 歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* 菌体やLPSでHUVECを刺激し、血管新生因子であるVEGF-A、VEGF-B、FLT1、KDRの発現に影響があるか検討した。

4. 研究成果

(1) HUVECにおいて24種類の苦味受容体の遺伝子発現が認められた(Fig. 1)。

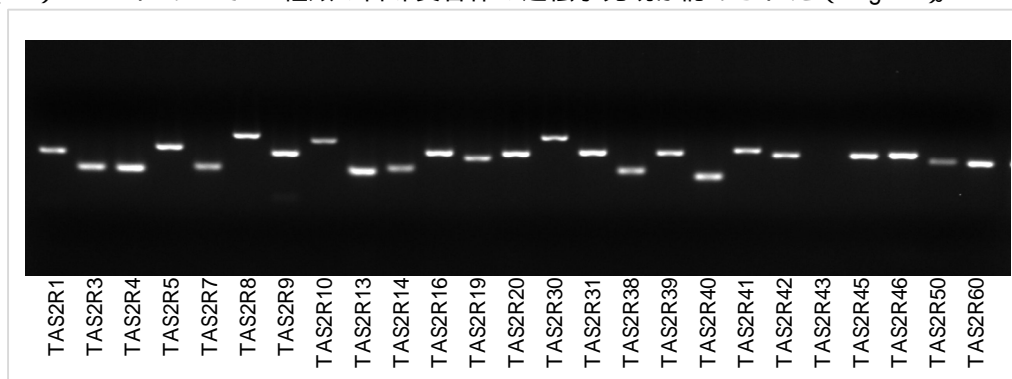


Fig. 1

(2) 歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* LPS で HUVEC を刺激したところ、いくつかの苦味受容体の発現に変化がみられた (Fig. 2)。

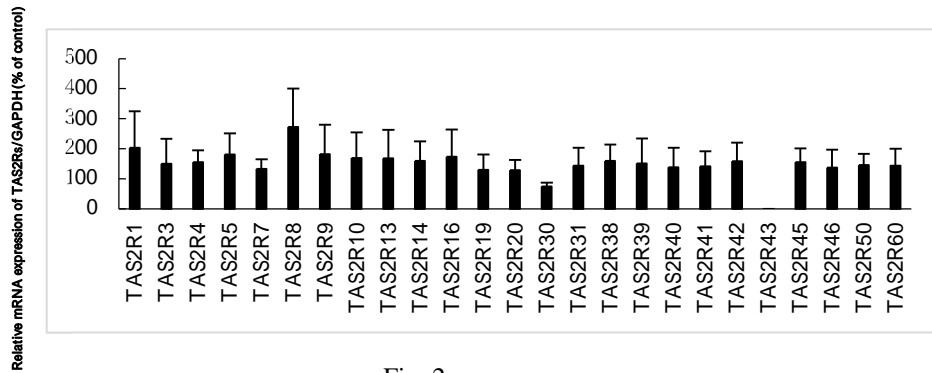


Fig. 2

(3) 種々のサイトカイン刺激においてもいくつかの苦味受容体の発現に影響がみられた (Fig. 3)。

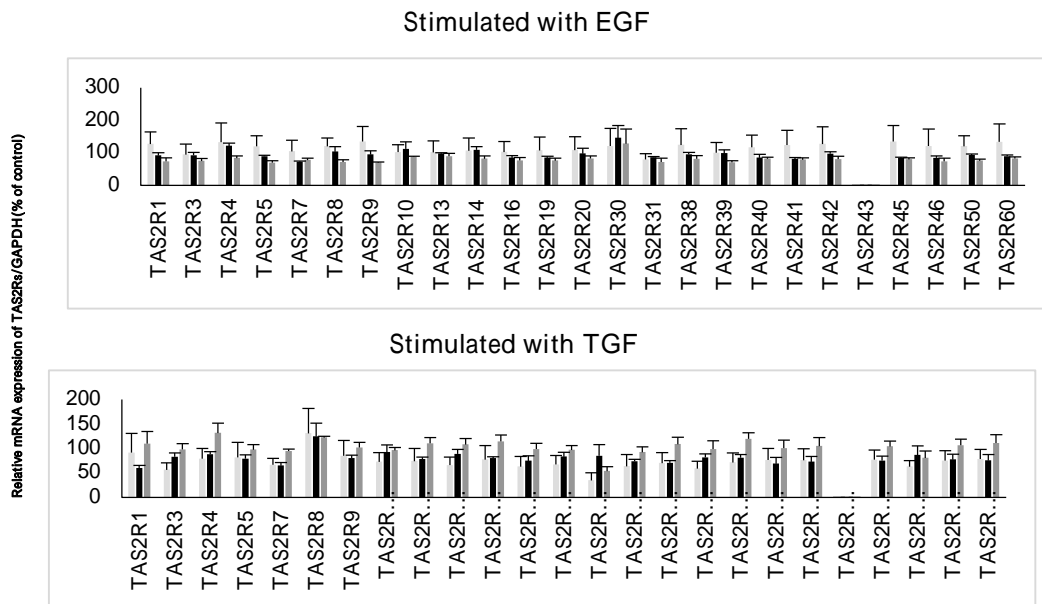


Fig. 3

(4) 歯周病原細菌である *P. gingivalis* の LPS 同様、苦味物質の刺激においても FLT1 (VEGF 受容体) の発現に影響がみられた。(Fig. 4)。

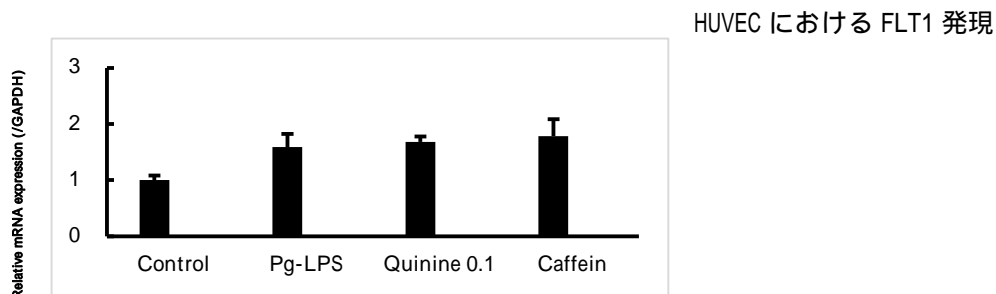


Fig. 4

以上のことから、臍帯内皮細胞においても苦味受容体は発現しており、その発現は歯周病原細菌感染やサイトカインの影響を受けることが示唆された。

加えて、臍帯血管内皮細胞における血管新生因子 (FLT1) の発現も歯周病原細菌の影響を受け、さらに苦味物質でも同様の影響がみられた。これは歯周病原細菌と苦味物質が同じ受容体を介

する可能性を示唆しており、苦味受容体が早産や低体重出生に関わることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Sekiya Mizuki, Ikeda Kazuya, Yonai Ayaka, Ishikawa Taichi, Shimoyama Yu, Kodama Yoshitoyo, Sasaki Minoru, Nakanishi-Matsui Mayumi	4. 巻 134
2. 論文標題 F-type proton-pumping ATPase mediates acid tolerance in <i>Streptococcus mutans</i>	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Applied Microbiology	6. 最初と最後の頁 1xad073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jambio/1xad073	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 -
1. 著者名 Shu Sato, Minoru Sasaki, Yu Shimoyama Kenichi Sato, Taichi ISHIKAWA	4. 巻 48
2. 論文標題 Extracellular Tryptophanyl-tRNA synthetase from Alveolar Epithelial Cells Infected with <i>Staphylococcus aureus</i> and its Inflammatory Response	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dental Journal of Iwate Medical University	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20663/iwateshigakukaishi.48.1_1	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 -
1. 著者名 Ting Wang, Taichi Ishikawa, Minoru Sasaki, Toshimi Chiba	4. 巻 9
2. 論文標題 Oral and Gut Microbial Dysbiosis and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: The Central Role of <i>Porphyromonas gingivalis</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 822190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.822190	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Harumi Mizuki, Yu Shimoyama, Taichi Ishikawa, Minoru Sasaki	4. 巻 14
2. 論文標題 A genomic sequence of the type II-A clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/CRISPR-associated system in <i>Mycoplasma salivarium</i> strain ATCC 29803	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Microbiology	6. 最初と最後の頁 2008153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20002297.2021.2008153	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masashi Kon, Taichi Ishikawa, Yu Ohashi, Hiroyuki Yamada, Masahito Ogasawara	4. 巻 64
2. 論文標題 Epigallocatechin gallate stimulated histamine production and downregulated histamine H1 receptor in oral cancer cell lines expressing histidine decarboxylase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of oral biosciences	6. 最初と最後の頁 120-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.01.003	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 -

1. 著者名 Ishikawa Taichi, Sasaki Daisuke, Aizawa Ryo, Shimoyama Yu, Yamamoto Matsuo, Iri? Tarou, Sasaki Minoru	4. 巻 9
2. 論文標題 Effect of Butyric Acid in the Proliferation and Migration of Junctional Epithelium in the Progression of Periodontitis: An In Vitro Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dentistry Journal	6. 最初と最後の頁 44 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/dj9040044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Taichi, Sugawara Shiho, Kihara Hidemichi, Hanasaka Tomohito, Hatakeyama Wataru, Sasaki Minoru, Kondo Hisatomo	4. 巻 63
2. 論文標題 Titanium nanoparticles potentially affect gingival tissue through IL-13 2 receptor expression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral Science	6. 最初と最後の頁 263 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.21-0130	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 -

1. 著者名 Sugawara Shiho, Ishikawa Taichi, Sato Shu, Kihara Hidemichi, Taira Masayuki, Sasaki Minoru, Kondo Hisatomo	4. 巻 22
2. 論文標題 Uptake of Nanotitania by Gingival Epithelial Cells Promotes Inflammatory Response and Is Accelerated by Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide: An In Vitro Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8084 ~ 8084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22158084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Minoru, Shimoyama Yu, Kodama Yoshitoyo, Ishikawa Taichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Abiotrophia defectiva DnaK Promotes Fibronectin-Mediated Adherence to HUVECs and Induces a Proinflammatory Response	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8528 ~ 8528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168528	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Taichi, Sasaki Daisuke, Aizawa Ryo, Yamamoto Matsuo, Yaegashi Takashi, Iri? Tarou, Sasaki Minoru	4. 巻 10
2. 論文標題 The Role of Lactic Acid on Wound Healing, Cell Growth, Cell Cycle Kinetics, and Gene Expression of Cultured Junctional Epithelium Cells in the Pathophysiology of Periodontal Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 1507 ~ 1507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens10111507	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Minoru, Shimoyama Yu, Kodama Yoshitoyo, Ishikawa Taichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Tryptophanyl tRNA Synthetase from Human Macrophages Infected by Porphyromonas gingivalis Induces a Proinflammatory Response Associated with Atherosclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 1648 ~ 1648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens10121648	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石河 太知
2. 発表標題 歯科における口腔細菌の位置付け
3. 学会等名 岩手医科大学歯学会第49回総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 王 挺, 千葉 俊美, 石河 太知, 柿坂 啓介, 黒田 英克
2. 発表標題 口腔細菌を起因とするNAFLDに対するカルノシン酸の作用の基礎的検討
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Taichi Ishikawa, Yu Shimoyama, Yoshitoyo Kodama, Masahito Ogasawara, Minoru Sasaki
2. 発表標題 The effect of bacterial lipopolysaccharide on the expression of angiogenic factors in HUVEC
3. 学会等名 歯科基礎医学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	小笠原 正人 (Ogasawara Masahito) (00325367)	岩手医科大学・歯学部・教授 (31201)	
研究分担者	佐々木 大輔 (Sasaki Daisuke) (30453327)	岩手医科大学・歯学部・特任教授 (31201)	
研究分担者	馬場 長 (Baba Tsukasa) (60508240)	岩手医科大学・医学部・教授 (31201)	

6. 研究組織（つづき）

	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	小山 理恵 (Oyama Rie) (20291619)	岩手医科大学・医学部・特任教授 (31201)	
研究分担者	下山 佑 (Shimoyama Yu) (90453331)	岩手医科大学・歯学部・准教授 (31201)	
研究分担者	佐々木 実 (Sasaki Minoru) (40187133)	岩手医科大学・歯学部・教授 (31201)	
研究分担者	三浦 利貴 (Miura Toshitaka) (00976582)	岩手医科大学・歯学部・助教 (31201)	

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
---------	---------