

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659921

研究課題名(和文) 歯周病由来の自己抗体による早産・低体重児出産への影響

研究課題名(英文) The autoantibody effects of periodontopathic bacteria on threatened preterm labor and preterm birth.

研究代表者

和泉 雄一 (Izumi, Yuichi)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：60159803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病は切迫早産や早期低体重のリスクファクターと考えられている。研究に同意の得られた28人の早産患者と36人の妊婦から、口の中のプラーク、唾液、出産後の胎盤を採取した。そして、その中の歯周病原細菌や、血液中のそれらの菌に対する抗体を測定した。その結果、口の中に *P.gingivalis*, *T.forsythia*, *P.intermedia* がいると、また *P.gingivalis* 菌への抗体価が高いと早期低体重出産になりやすいことが分かった。しかし、切迫早産においてはこれらの歯周病原細菌との関連は認められなかった。口の中に歯周病原細菌がいることが早期低体重児出産のリスクとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Periodontal disease is considered to be a risk factor for threatened preterm labor (TPL) and adverse delivery outcomes such as preterm birth and low birth weight (PLBW). Oral plaque and saliva were taken from 28 women diagnosed as TPL; a further 36 control samples were acquired from healthy pregnant women. Placenta samples were taken after delivery. Periodontopathic bacteria were identified by real-time PCR with TaqMan probe. Serum IgG antibodies against periodontopathic bacteria were measured by ELISA. Of 64 births, 13 delivered PLBW. Serum anti-*P.gingivalis* IgG antibody titer, plaque *P.gingivalis* levels, plaque *T.forsythia* level and saliva *P.intermedia* levels were significantly higher in the PLBW group compared with controls. Between TPL and healthy control group, there was no significant difference.

This study suggested that oral infection with *P.gingivalis*, *T.forsythia* and *P.intermedia*, and high level of anti-*P.gingivalis* IgG antibody titer are risk factors in PLBW.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療系歯学

キーワード：歯周病 早産 早期低体重児

1. 研究開始当初の背景

歯周炎は切迫早産や早産のリスクファクターと考えられている。しかしながら、その発症メカニズムには不明な点が多い。口腔内には多種の歯周病原細菌が存在しているが、どの菌種が影響を与えているのかについても分かっていることは少ない。

2. 研究の目的

口腔内の慢性炎症である歯周炎が生体に与える影響の経路において、歯周病原細菌が血流を通じて生体内に入ることによる影響と歯周病原細菌に対する抗体反応が生体に与える影響に着目した。まず妊産婦における口腔内の歯周病原細菌の分布、胎盤での分布を検討することにより、歯周病原細菌の生体内への影響を考察した。さらに、歯周病原細菌に対する抗体価がどの程度上昇しているのかを測定した。また、歯周病原細菌が抗リン脂質抗体症候群の標的分子である -2糖蛋白質上のTLRVYKへの交差反応による血栓症が悪化しているという仮説を立て研究を行った。

3. 研究の方法

切迫早産28名と健康対照妊産婦36名から、口腔内のプラークサンプルと唾液を採取した。また、出産時に胎盤を回収保存した。そして、サンプル中の*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.a.*), *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*), *Tannerella forsythia* (*T.f.*), *Treponema denticola* (*T.d.*), *Fusobacterium nucleatum* (*F.n.*) and *Prevotella intermedia* (*P.i.*)歯周病原細菌を Taqman-probe を用いた Real Time PCR 法にて定量した。また、末梢血から血液を採取し、歯周病原細菌に対する血清 IgG 抗体価を ELISA 法にて測定した。

次に、TLRVYK蛋白と歯周病原細菌において相同性の高いタンパク*A.a.*上のSIRVYK、*P.g.*上のTLRIYT、*T.d.*上のTLALYKとの交差反応を

ELISA法にて測定した。そして、抗TLRVYK IgG抗体価、抗SIRVYK IgG抗体価をELISA法にて測定した。

4. 研究成果

歯周病原細菌の検出には個体差が認められた。胎盤からは、定量RealTimePCRにてプラーク中の*P.g.*と*T.f.*が、切迫早産群で有意に高い値を示した。また唾液中の*P.i.*量が切迫早産群で有意に高い値を示した。血清抗体価に関しては、抗*P.g.*血清IgG抗体価が切迫早産群で有意に高い値を示した。よって、口腔内の*P.g.*, *T.f.*, *P.i.*の存在が切迫早産に影響を与えている可能性が考えられた。また、歯周病原細菌はどの菌も胎盤に到達することが出来ることが確認された。そして、抗*P.g.*血清IgG抗体価の上昇が切迫早産と関連していたことから、抗*P.g.*抗体価が生体になんらかの影響を与えている可能性が示唆された。

細菌相同性のある蛋白に対するウサギ特異抗体の実験の結果、anti-SIRVYK IgG抗体のみがTLRVYK蛋白に反応した。多変量解析の結果、抗SIRVYK IgG抗体は切迫早産の診断と有意な関連があった。早産は抗SIRVYK IgG抗体価が平均より高い群において、低い群よりも高い割合を示した。

以上の結果より、口腔内細菌が容易に胎盤まで到達できること、また歯周病原細菌の存在が出産に悪影響を与えることが判明した。また、細菌に対する抗体の交叉反応により、出産に対してなんらかの影響を与える可能性が示唆された。

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. Ye C, Katagiri S, Miyasaka N, Bharti P, Kobayashi H, Takeuchi Y, Momohara Y, Sekiguchi M, Takamine S, Nagasawa

T, Izumi Y. The anti-phospholipid antibody-dependent and independent effects of periodontopathic bacteria on threatened preterm labor and preterm birth. Arch Gynecol Obstet. 2013;288(1):65-72.
doi: 10.1007/s00404-013-2741-z.

2. Application of quantitative proteomic analysis using tandem mass tags for discovery and identification of novel biomarkers in periodontal disease. Tsuchida S, Satoh M, Kawashima Y, Sogawa K, Kado S, Sawai S, Nishimura M, Ogita M, Takeuchi Y, Kobayashi H, Aoki A, Kodera Y, Matsushita K, Izumi Y, Nomura F. Proteomics. 2013 ;13(15):2339-50.
doi: 10.1002/pmic.201200510.

3. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Izumi Y, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Fukui M, Nakamura N, Oseko F, Kanamura N, Inagaki K, Noguchi T, Naruse K, Matsubara T, Miyazaki S, Miyauchi T, Ando Y, Hanada N, Inoue S. Effect of glycemic control on periodontitis in type 2 diabetic patients with periodontal disease. J Diabetes Investig. 2013 ;4(3):320-325.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997922>

〔学会発表〕(計 4件)

1. Ye C, Katagiri S, Bharti P, Kobayashi H, Takeuchi Y, Nagasawa T, Izumi Y. Periopathogenic Bacteria in Oral Plaque, Saliva and Placenta from PLBW. International Academy of Dental Research, Seattle USA 2013.3.20-23

2. Ye C, Katagiri S, Bharti P, Kobayashi H, Takeuchi Y, Nagasawa T, Izumi Y. The role of antibodies against periodontal pathogen on preterm birth. 98th Annual meeting American Academy of periodontology collaboration with the Japanese society of periodontology. Los Angeles, USA 2012.9.29-10.2

3. Ye C, Katagiri S, Bharti P, Kobayashi H, Takeuchi Y, Nagasawa T, Izumi Y. Periopathogenic bacteria in oral plaque, saliva and placenta from preterm low birth weight cases. 10th Asian Pacific Society of Periodontology meeting. Nara, Japan. 2013.9.3-9.4

4. 御給 美沙、片桐 さやか、小林 宏明、竹内 康雄、池田裕一、須田 智也、須藤 毅顕、和泉 雄一 切迫早産と低体重児出産における歯周病原細菌とその抗体価に関する研究 第140回日本歯科保存学会春季学術大会 大津、滋賀 2014.6.19-6.20

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

和泉 雄一 (IZUMI, Yuichi)
東京医科歯科大学医歯学総合研究科教授
研究者番号：60159803

(2) 研究分担者

小林 宏明 (KOBAYASHI, Hiroaki)
東京医科歯科大学医歯学総合研究科助教
研究者番号：50396967

竹内 康雄 (TAKEUCHI, Yasuo)
東京医科歯科大学医歯学総合研究科助教
研究者番号：60396968

片桐 さやか (KATAGIRI, Sayaka)
東京医科歯科大学医歯学総合研究科助教
研究者番号：60510352

(3) 連携研究者

()

研究者番号：