



平成 30 年 2 月 14 日

免疫調節物質である Galectin-3 が早産の発症に中心的役割を果たすことを解明

【本研究成果のポイント】

- 本研究により、口腔から感染した歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) (注 1) は胎盤に到達し、胎盤細胞による Galectin-3 (免疫物質) (注 2) の産生を介して、早産 (注 3) を引き起こすことを明らかにしました。
- Galectin-3 を対象とした早産の早期診断や新しい治療の可能性を示しました。

【概要】

早産の主な原因は妊娠中の母体の炎症であるとされていますが、そのメカニズムの詳細についてはほとんど明らかになっていません。歯周炎 (注 4) に罹患した母親が早産になる危険性は、歯周炎でない母親の約 7 倍高いと報告されていますので、歯周炎が早産を誘導するメカニズムを明らかにし、早産を予測/制御することは女性の健康増進ならびに新生児の QOL の向上においてとても重要です。

広島大学大学院医歯薬保健学研究科口腔顎顔面病理病態学研究室 (高田 隆教授) の宮内睦美准教授を中心とした研究チームは、歯周病原細菌 (*P.g.*) 歯性感染マウスモデルを用い、口腔から感染させた歯周病原細菌が胎盤に感染し、胎盤に傷害を与えるとともに、胎盤における出産関連因子 (TNF- $\alpha$  (注 5)、IL-8、COX-2 (注 6)) の産生促進や胎盤細胞の接着に必要な CD66a の発現抑制を誘導し、早産が発症すること、これらの胎盤の変化には胎盤細胞から産生される免疫調節物質; Galectin-3 が中心的な役割を果たすことを明らかにしました。Galectin-3 は羊水や母体の血清中でも有意に上昇しており、新しい早産の予測/診断のマーカーとなる可能性が示唆されました。また、Galectin-3 を対象とした感染/炎症による早産の治療の可能性も考えられます。

本研究成果は、英国標準時間の 2018 年 2 月 12 日午前 10 時 (日本時間: 2018 年 2 月 12 日午後 7 時) 「Scientific Reports」オンライン版に掲載されました。

- 掲載雑誌: Scientific Reports
- URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-21072-y>
- 論文題目: Galectin-3 Plays an Important Role in Preterm Birth Caused by Dental Infection of *Porphyromonas gingivalis*
- 著者: Mutsumi Miyauchi\*, Min Ao, Hisako Furusho, Chanbora Chea, Atsuhiko Nagasaki, Shinnichi Sakamoto, Toshinori Ando, Toshihiro Inubushi, Katsuyuki Kozai and Takashi Takata\*
- \*Corresponding author (責任著者)
- doi: 10.1038/s41598-018-21072-y

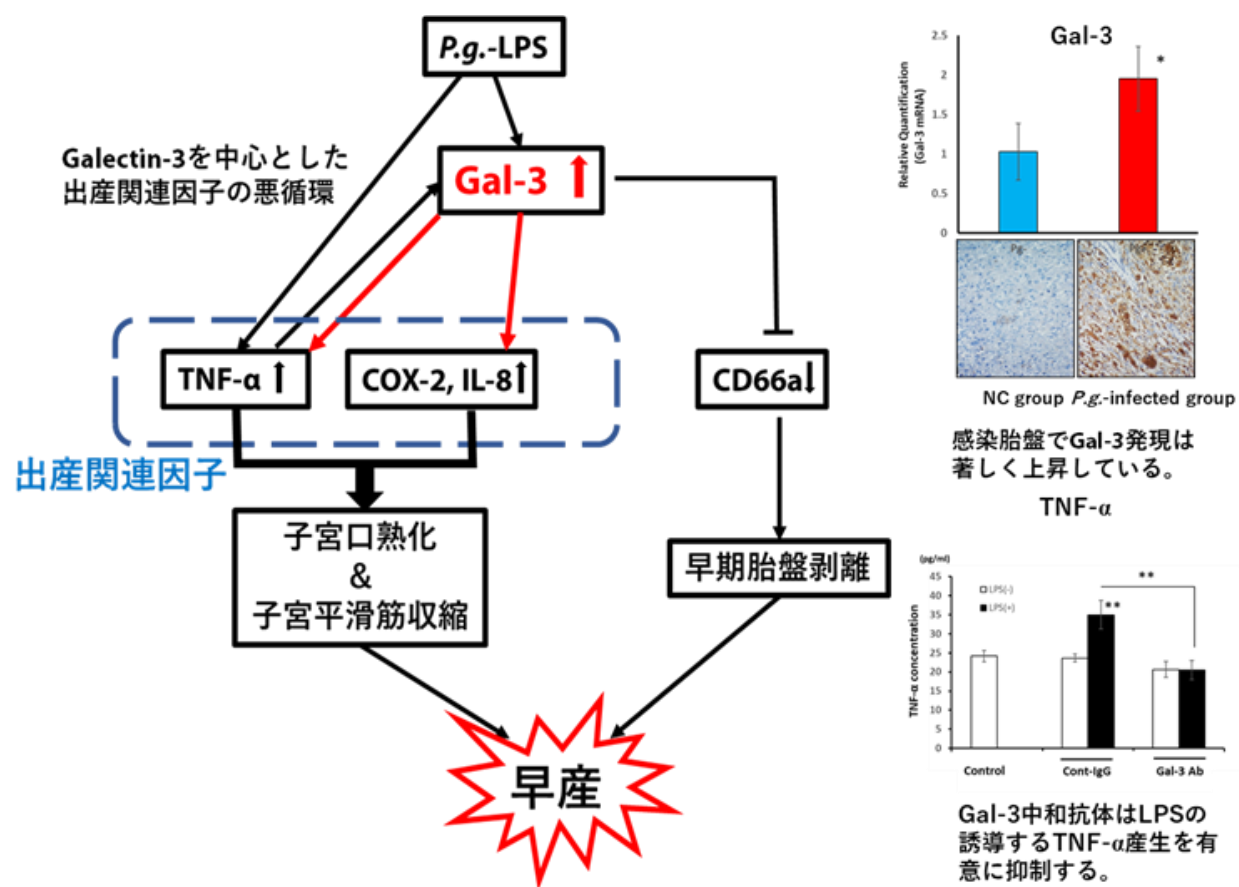
【背景】

早産は最も一般的な新生児の罹患や死亡の原因です。周産期死亡の 75% が早産と関連し、脳死麻痺や気管支肺異形成症などの新生児の長期疾患罹患児の約半数が早産

児とされています。早産は、国内で 60,000 出産/年 (5.7%)、世界でも 15,350,000 出産/年発生します。早産の主な原因は妊娠中の母体の炎症とされています。近年、慢性持続性の炎症である歯周病が早産や子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病などの危険因子であると報告され注目されていますが、歯周炎が早産を誘導するメカニズムについては、よく分かっていません。

**【研究成果の内容】**

我々の作成した *P.g.* 菌性感染マウスモデルでは 2 日間の早産が起こります。*P.g.* 感染胎盤では出産関連因子である TNF- $\alpha$ 、IL-8 および COX-2 の産生が著しく亢進しました。また、免疫調節物質である Galectin-3 が *P.g.* 感染胎盤、羊水や母体の血清中で有意に増加していることを発見しました。培養細胞を用いた実験では *P.g.* 由来の有害物質であるリポポリサッカライド (*P.g.*-LPS) (注 7) が胎盤細胞からの TNF- $\alpha$  や Galectin-3 の産生を誘導し、Galectin-3 の中和抗体による抑制は *P.g.*-LPS の誘導する TNF- $\alpha$  産生を著しく抑制しました。*P.g.*-LPS 刺激で産生された TNF- $\alpha$  は Galectin-3 産生を刺激し、Galectin-3 はさらに出産関連因子の産生を増強したことから、*P.g.* 感染胎盤では Galectin-3 を中心とした出産関連因子の悪循環が成立していることが明らかになりました。また、Galectin-3 は母体-胎児界面における重要な接着分子である CD66a の発現を減弱させ早期胎盤剥離にも関与する可能性が示唆されました。



**【図】 Galectin-3 と早産の関係**

**【今後の展開】**

今回我々は、*P.g.* 菌性感染と早産の関係について調べ、感染/炎症を起こした胎盤で免疫調節因子として重要な役割を持つ Galectin-3 が歯周炎による早産の発症に関わるという興味深い結果を得ることができました。胎盤の感染で最も多いのは臍からの感染で起こる絨毛羊膜炎 (注 8) です。我々は歯周炎からの感染/炎症ばかりでなく、

一般的な経路で起こる絨毛羊膜炎でも Galectin-3 が関与していると考えています。早産と血清 Galectin-3 濃度の関係がヒトの絨毛膜羊膜炎でも確認されれば、胎児への侵襲性のない「妊婦の血清 Galectin-3 を標的とした新しい早産の予測/診断キットの開発」ができる可能性があります。

我々は既に、広島大学大学院医歯薬保健学研究科産科婦人科学研究室（工藤美樹教授）との共同研究で、少数例ではありますが、妊婦の血清 Galectin-3 値と早産との関係について調べ、感染による早産妊婦では、正期産妊婦よりも Galectin-3 値が高いことを確認することができました。現在は、より多くの症例を解析することにより Galectin-3 の早産マーカーとしての有用性を明らかにし、「妊婦の血清 Galectin-3 を標的とした新しい早産の予測/診断キットの開発」を目指しています。

## 【用語解説】

### （注 1）*Porphyromonas gingivalis*

歯周病の原因菌として有名な細菌であり、歯周病原性細菌と呼ばれている。この細菌は歯周病局所ばかりでなく動脈硬化症病変などからも見つかっており、動脈硬化、早産や糖尿病などの全身疾患にも関与していると考えられている。

### （注 2）Galectin-3

$\beta$ -ガラクトシドに親和性を持つ糖認識ドメインを有するガレクチンファミリーの 1 つであり、白血球の機能調整機能などを有する免疫調節因子として感染や炎症に関わるほか、癌細胞に血管新生を誘導し、腫瘍細胞のアポトーシスを制御することが報告されている。

### （注 3）早産

在胎週数(真の妊娠期間+2 週)が 22 週 - 36 週で出産することをいう。22 週以前のは流産という。

### （注 4）歯周炎

細菌の感染によって引き起こされる歯周組織の炎症性疾患です。歯肉溝部に多くの細菌が停滞し（歯垢）歯肉の辺縁が炎症を起こし、発赤や腫脹が現れる。進行すると歯根膜や歯槽骨が破壊され、最終的に歯が抜け落ちる。

### （注 5）TNF- $\alpha$

炎症性サイトカインで、出産関連因子でもある。TNF- $\alpha$  はコラゲナーゼの産生を誘導し、子宮口の熟化に関与する。

### （注 6）COX-2

誘導型プロスタグランジン合成酵素で、炎症や腫瘍形成などの病態に関係する。プロスタグランジン合成は出産に伴い増加し、子宮平滑筋を収縮させる。

### （注 7）リポポリサッカライド（LPS）

グラム陰性菌の細胞壁表層にある脂質と多糖の複合体のこと。LPS は動物に対して毒素活性をもち、内毒素と呼ばれている。様々な生理活性作用を示すことが報告されている。

### （注 8）絨毛羊膜炎

妊娠中に膣の常在菌が上行性感染を起こすことによって生じる炎症性疾患。

**【研究支援】**

本研究の遂行にあたり、文部科学省・JSPS 科研費 萌芽的研究：26670802  
と基盤研究（C）：16K11444 の助成を受けました。

**【お問い合わせ先】**

広島大学大学院医歯薬保健学研究科  
歯学講座 口腔顎顔面病理病態学研究室  
准教授： 宮内 睦美  
Tel：082-257-5632  
E-mail：mmiya@hiroshima-u.ac.jp  
発信枚数：A4版 4枚（本票含む）