

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	寺岡 有子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
<p>Progesterone Suppresses Uterine Contraction by Reducing Odontogenic <i>Porphyromonas gingivalis</i> Induced Chronic Inflammation in Mice</p> <p>(プロゲステロンは歯周病原菌である <i>Porphyromonas gingivalis</i> を用いた慢性炎症モデルマウスにおいて抗炎症作用を発揮することにより子宮収縮を抑制する)</p>			
論文審査担当者			
主 査	教授	坂口 剛正	印
審査委員	教授	保田 朋波流	
審査委員	講師	沖 健司	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>本邦での周産期医療は著しく進歩しているが早産率は約 6%で推移し減少していない。早産児はその未熟性に起因する種々の疾患が臨床上問題となっており，早産の発症機序の解明及び予防法の確立は極めて重要である。</p> <p>近年，歯周病による慢性炎症が早産の原因の一つであると報告され注目されている。歯周病原菌の一つである <i>Porphyromonas gingivalis</i>(<i>P.g.</i>)に着目し，早産発症を <i>in vivo</i> で検証するため，歯周病モデルマウスを用いて研究を行った。このモデルマウスは卵膜組織に移行感染した <i>P.g.</i> が原因と考えられる慢性炎症とこれに伴う子宮収縮の増強により，正常マウスと比較し妊娠期間が 20.5 日から 2 日短縮した(18.3 日)早産様の表現系を呈した。このモデルマウスでは，卵膜において炎症性サイトカインの発現が増加し，子宮平滑筋では収縮関連タンパクの発現が亢進していることから，子宮収縮の亢進が早産を誘発していると考えられた。</p> <p>一方，早産予防に関してプロゲステロンの有効性は以前より報告されており，特に子宮平滑筋における抗炎症作用や子宮頸管の熟化抑制による妊娠維持作用は広く知られている。しかしプロゲステロンの卵膜における抗炎症作用や子宮収縮抑制作用と慢性炎症との関連はこれまで報告されていない。本研究では，この歯周病モデルマウスを用いて，子宮や卵膜で亢進した炎症ならびに子宮収縮に対するプロゲステロンの効果を検討し，プロゲステロンによる早産抑制機序の解明を試みた。歯周病モデルマウスに妊娠 15.5 日から 17.5 日までの 3 日間，プロゲステロン 1 mg を皮下注射し妊娠期間を確認した。陣痛発来前の妊娠 18 日目に，マウスの子宮平滑筋と卵膜を採取し実験に使用した。</p> <p>Tissue organ bath system を用いて子宮収縮実験を行い，自然子宮収縮とオキシトシン感受性を検討した。子宮平滑筋における収縮関連タンパク (oxytocin 受容体, connexin43, PGF2<math>\alpha</math> 受容体) の遺伝子発現を real-time RT-PCR 法で検討した。卵膜における炎症性サイトカイン (IL-1<math>\beta</math>, IL-8, TNF-<math>\alpha</math>) とプロスタグランジン産生に関与する cyclooxygenase-2 (COX-2) の遺伝子発現を real-time RT-PCR 法で検討した。さらに Nuclear Factor-<math>\kappa</math>B (NF-<math>\kappa</math>B) 経路および Mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路の活性化を検討するため，NF-<math>\kappa</math>B の構成タンパクである p65 および MAPK 関連タンパクである p38 と JNK タンパクのリン酸化を Western blot 法で確認した。</p> <p><i>P.g.</i> 感染により 18.3 日に短縮した妊娠期間は，プロゲステロンの投与により 20.4 日に延長した。歯周病モデルマウスで亢進していた自然子宮収縮はプロゲステロン投与により Area 解析で 37% 減少し，また oxytocin 感受性も低下していた。歯周病モデルマウスの子宮平滑筋において亢進していた oxytocin 受容体と connexin43 の遺伝子発現はプロゲステロン投与により有意に抑制された。プロゲステロン投与により，歯周病モデルマウスの子宮平滑筋において亢進していた炎症性サイトカイン ( IL-1<math>\beta</math>, IL-8,</p>			

TNF- $\alpha$ ) および COX-2 の遺伝子発現は有意に抑制された。歯周病モデルマウスの卵膜では p65 および JNK と p38 タンパクのリン酸化の増加を認めたが、プロゲステロン投与によりタンパクのリン酸化がそれぞれ 76%, 38%, 60% 抑制され正常群と同程度まで減少した。

プロゲステロンは、歯周病モデルマウスの卵膜において NF- $\kappa$ B 経路と MAPK 経路の活性化を抑制し炎症性サイトカインおよび COX-2 の遺伝子発現を低下させた。これにより収縮関連タンパクの遺伝子発現は減少し、子宮収縮の抑制につながったと考えられた。

以上の結果から本論文は、プロゲステロンが歯周病モデルマウスにおいて早産を予防した可能性を示した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が寺岡有子に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。