

口腔内細菌による血栓症はがんの転移を促進する

～がん患者の口腔清掃の重要性を明らかに～

ポイント

- ・う蝕の原因菌「ミュータンス菌」により肺の血栓形成が誘導され、がん転移が増えることを解明。
- ・ミュータンス菌は血管内皮細胞による血小板の活性化、好中球の遊走を促進。
- ・がん患者の口腔清掃状態を良好に保つことは、血栓形成予防のためにも重要であることを示唆。

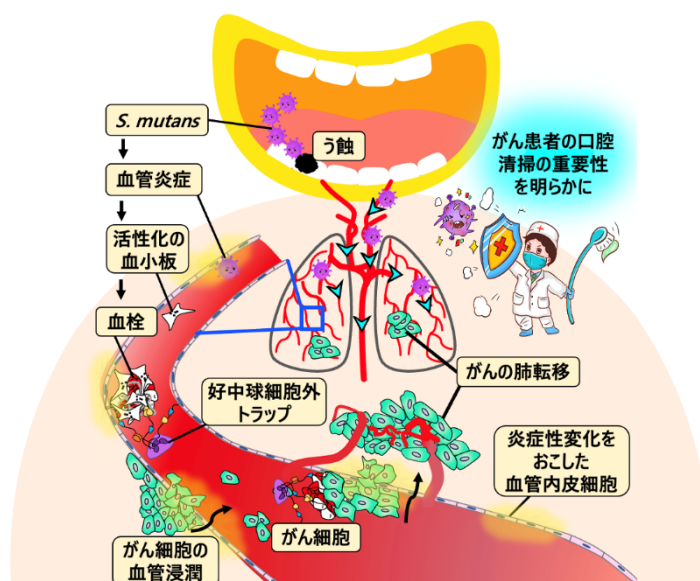
概要

北海道大学大学院歯学研究院の樋田京子教授、間石奈湖助教、長谷部晃教授、北川善政教授、ユ・リ博士研究員、藤田医科大学の樋田泰浩教授らの研究グループは、う蝕^{*1}の原因細菌によって、遠隔臓器の血管炎症と血栓症が誘導され、がんの転移が増加することを解明しました。

口腔内細菌である *Streptococcus mutans* (*S. mutans*、ミュータンス菌^{*2}) は、歯周炎などがあると血液循環に侵入して様々な臓器に影響を及ぼすことが報告されてきました。一方、血管炎症は血栓形成促進に働きます。がん患者の合併症として血栓症が知られており、死亡原因として、がんに次いで2番目に多いことが報告されています。

研究グループは、これまでミュータンス菌が血管の炎症を誘発し、がん転移を促進させることを報告していますが、今回ミュータンス菌による肺血管炎症と血小板の活性化、好中球の活性化により血栓形成が促進され、がん細胞の血管への接着を増やすことを示しました。マウスを用いたがん転移モデルにおいて、ミュータンス菌が血中に循環している状態では、肺の血栓増加を介して血中循環がん細胞の肺転移が増加することが示されました。本研究により、がん患者の口腔衛生状態を良好に保つことは、がん関連血栓症やがん転移抑制に重要であることが示唆されました。

なお、本研究成果は、2023年12月14日（木）公開の *Cancer Science* 誌に掲載されました。



本研究成果の概要図

【背景】

近年、分子標的薬の登場により、がん患者の生命予後は改善しています。しかし、心血管系の合併症などによって治療を中断せざるを得ない状況なども生じており、合併症の管理の必要性が重要視されています。なかでも血栓症は、がん患者で2番目に多い死因です。また、心血管疾患を有する患者はがんのリスクが高いという報告もあります。ミュータンス菌はう蝕原性口腔細菌であり、研究グループは昨年、ミュータンス菌が血管内皮細胞の炎症を誘発し、がん転移を促進することを報告しました（【関連するプレスリリース】参照）。ミュータンス菌は他の口腔細菌に比べ、より高頻度に心血管組織に検出されることも報告されています。

一方、炎症性変化を起こした血管内皮細胞では血小板活性化因子や凝固促進因子の発現亢進が起これ、血栓の形成を促進することが知られています。さらに近年、がんの転移と血栓の関連も報告されるようになってきました。しかし、う蝕原因菌であるミュータンス菌が、血栓形成やがんの転移に与える影響については不明なままでした。

本研究では、乳がん血行性転移モデルを用いて、ミュータンス菌が、血栓形成やがんの転移にどのような影響を及ぼすのかについて調べました。

【研究手法】

In vitro^{*3} 実験では、ミュータンス菌の刺激による血管内皮細胞の炎症性変化と、血小板活性化や凝集、好中球の遊走への影響、血栓関連遺伝子の発現レベルを解析しました。また、ミュータンス菌刺激による血小板やがん細胞の、血管内皮細胞への接着性の変化について検討しました。

次に、ミュータンス菌をマウスの尾静脈に静脈内投与し、肺における血管炎症、血栓症、好中球の遊走を測定しました。最後に、マウスがん血行性転移モデルを用いてミュータンス菌の血中循環による肺転移への影響を解析しました。

【研究成果】

ミュータンス菌の刺激によって血管内皮細胞における血小板の活性化、凝集、共凝集に関わる遺伝子の発現が亢進しました（図1）。さらに、ミュータンス菌刺激によって血管内皮への好中球遊走を促進させることが示されました（図2）。また、ミュータンス菌による血小板活性化によって、がん細胞の血管内皮への接着が増加しました（図3）。そして、ミュータンス菌をマウスの血中に循環させると、肺における血栓形成が誘発され（図4）、がん転移が増加しました（図5）。

【今後への期待】

今回の研究により、血中循環口腔内細菌は血栓形成とがん転移の危険因子の一つであることが示唆されました。歯周炎があると口腔内細菌が血中に循環しやすくなるため、口腔清掃状態を良好に保つことは重要です。がん患者の口腔衛生管理は誤嚥性肺炎の予防のみならず、がん関連血栓症の発症や転移の抑制にも繋がり、がん患者の生存率の向上に貢献することが期待されます。

【関連するプレスリリース】

口腔内細菌による血管炎症はがんの転移を促進する～がん患者の口腔清掃の重要性を明らかに～
(2022年9月5日)

https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/220905_pr.pdf

論文情報

論文名 Oral bacterium *Streptococcus mutans* promotes tumor metastasis through thrombosis formation (口腔内細菌 *Streptococcus mutans* は、血栓症を誘発し転移を促進する)
著者名 Li Yu¹、Yuying Hong²、間石奈湖¹、松田 彩¹、樋田泰浩³、長谷部晃¹、北川善政¹、樋田京子¹ (¹北海道大学大学院歯学研究院、²北海道大学大学院歯学院、³藤田医科大学医学部)
雑誌名 Cancer Science (腫瘍学の専門誌)
DOI 10.1111/cas.16010
公表日 2023年12月14日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 樋田京子(ひだきょうこ)
TEL 011-706-4236 FAX 011-706-4239 メール khida@den.hokudai.ac.jp
URL <https://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biol-pathol/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課(〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

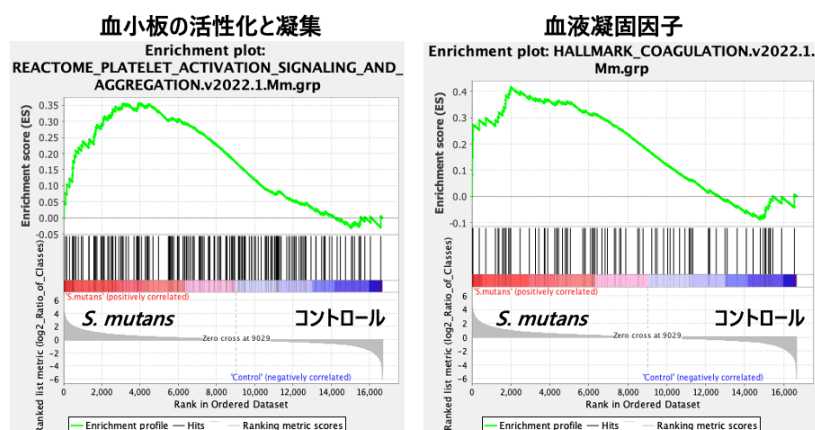


図 1. ミュータンス菌による血管内皮細胞に血小板の活性化、凝集、共凝集シグナル伝達亢進が認められた。

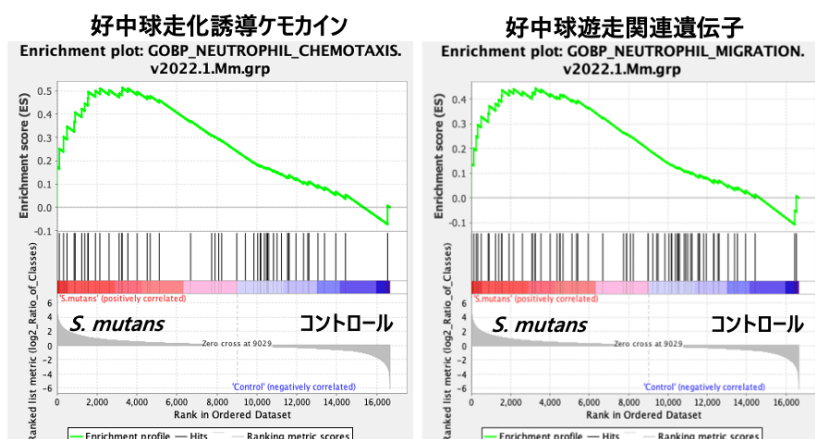


図 2. ミュータンス菌は血管内皮細胞における好中球走化と好中球遊走関連遺伝子の発現を亢進させる。

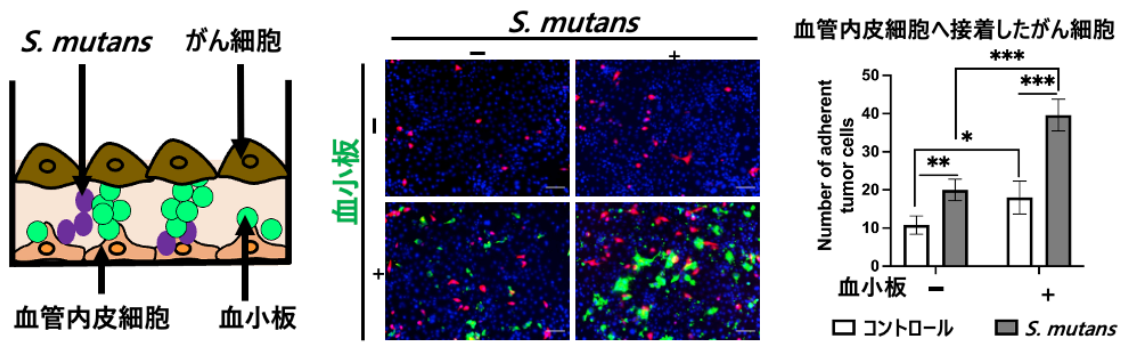


図 3. ミュータンス菌は血管内皮細胞への血小板とがん細胞の接着促進を示す。

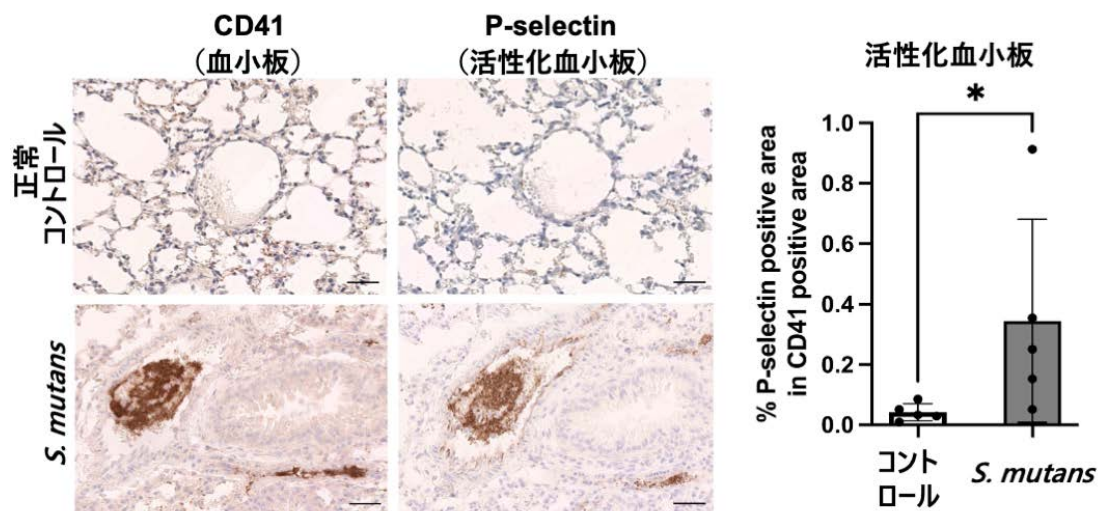


図 4. 血中ミュータンス菌による肺の血管内の活性化の血小板を誘発している様子。

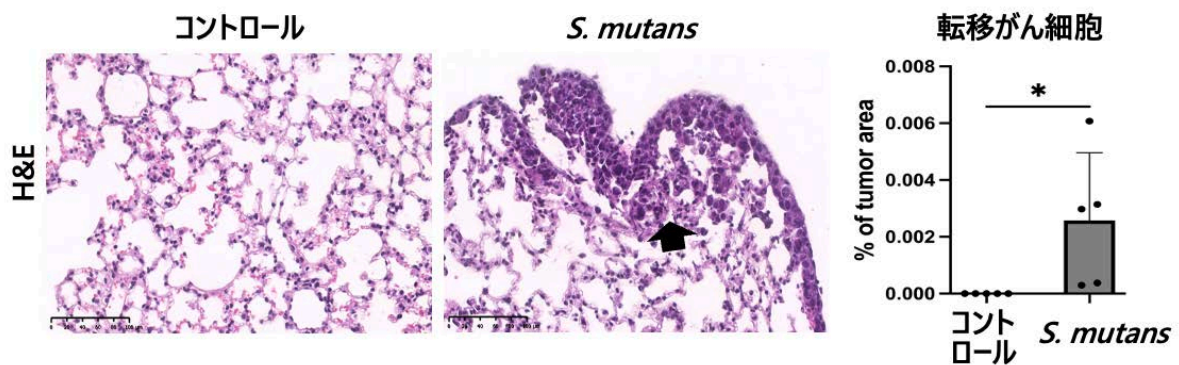


図 5. 血中ミュータンス菌は肺へのがん転移を促進する (矢印は転移がん細胞)。

【用語解説】

- *1 う蝕…口の中にいる細菌が、食事や飲み物に含まれる糖분을栄養分にして作りだした酸によって、歯が溶けた状態。ついには歯に穴があくといわゆる「むし歯」となる。
- *2 ミュータンス菌 … Streptococcus mutans (*S. mutans*) のこと。口腔内に最も多い口腔細菌の一つで、う蝕の原因となる。
- *3 in vitro … 試験管や培養細胞を用いた系での実験を指す。動物を用いた実験の前に、あるいは動物で得られた知見のメカニズム検証で多く行われる。