

## 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～

### ポイント

- ・う蝕の原因菌「ミュータンス菌」により肺の血管炎症が誘導され、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間接着分子の発現を低下させ、血管の透過性を亢進。
- ・がん患者の口腔清掃状態を良好に保つことは、転移予防のためにも重要であることを示唆。

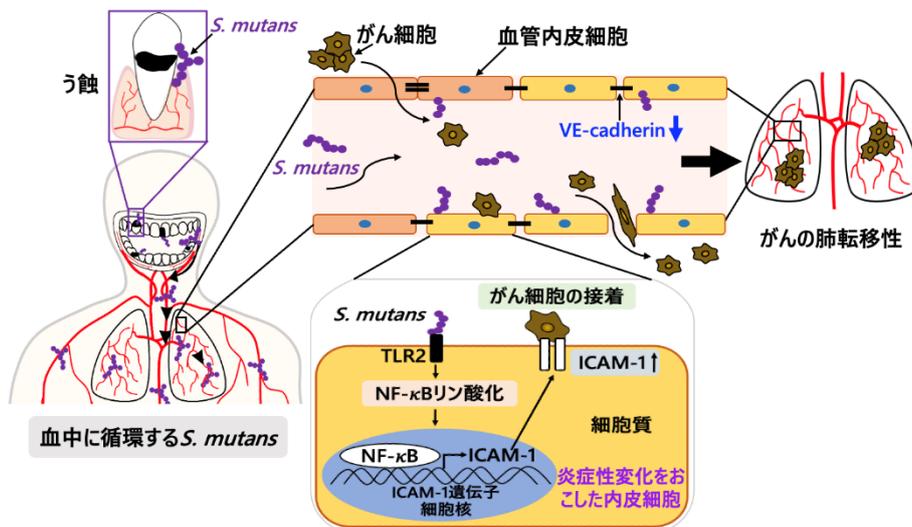
### 概要

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、同大学院歯学院博士課程のユリ氏、北海道大学病院の樋田泰浩准教授らの研究グループは、う蝕の原因細菌によって、遠隔臓器の血管炎症と血管の透過性亢進が誘導され、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<sup>\*1</sup>) 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。

研究グループは、これまで血管炎症が、がん転移を促進させることを研究してきましたが、今回ミュータンス菌が血管の炎症を誘発し、細胞間接着分子 (ICAM-1) の発現亢進によりがん細胞と血管の接着を増やすこと、さらに血管内皮細胞間接着分子 (VE-cadherin) の発現低下をもたらす血管の透過性亢進させることを示しました。マウスを用いた転移の解析において、ミュータンス菌が血中に循環している状態では、肺血管の炎症性変化がおり、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転移の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、2022年8月23日(火)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、口腔細菌と全身疾患の関わりが報告されるようになってきました。たとえば、口腔内細菌が抜歯などの外科治療や、歯周炎の病巣から血液循環に侵入し、様々な炎症性変化を全身に引き起こすことが明らかになっています。口腔細菌の中でもミュータンス菌はう蝕の原因としてもっとも有名な菌の一つです。近年、in vitro<sup>\*2</sup>実験ではミュータンス菌が血管炎症を起こすことが報告されていました。

一方、血管の炎症は、血管の透過性亢進をもたらし、血行性転移<sup>\*3</sup>につながるということが知られるようになってきました。しかし、口腔内細菌によるがんの転移への関与については不明でした。

これまで研究グループでは、血管内皮細胞が炎症性変化を起こすことにより、腫瘍細胞との接着や転移の促進に働くこと報告してきました（関連するプレスリリース③）。そこで、本研究ではマウス乳がん血行性転移モデルを用いて、ミュータンス菌が、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 実験では、ミュータンス菌の刺激による血管内皮細胞の変化について遺伝子レベル、タンパクレベルで解析しました。また、ミュータンス菌刺激によるがん細胞の血管内皮への接着性の変化や血管透過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、肺血管の透過性変化を測定しました。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炎症性サイトカイン（IL-6）や ICAM-1 発現が亢進し、血管炎の誘発とがん細胞の血管内皮への接着が増加しました（図 1）。さらに、ミュータンス菌の刺激が VE-cadherin を低下させ、血管の透過性を亢進させることが示唆されました（図 2）。ミュータンス菌をマウスの血中に循環させると、肺血管内皮細胞への侵入と（図 3）、血管炎症の誘発が確認されました（図 4）。また、肺血管の透過性が亢進し、がん細胞の血管外浸潤（図 5）とがん転移が増加しました（図 6）。

## 【今後への期待】

今回、血中循環口腔内細菌は血管の炎症を介してがん転移を促進する危険因子の一つであることが明らかになりました。歯周炎などがあると口腔内細菌が血中に循環しやすくなります。したがって、口腔清掃状態を良好に維持し、口腔細菌の血中への侵入を防ぐことが大切です。本研究は、がん患者における口腔衛生管理の必要性を強く示唆します。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。

## 論文情報

論文名 The oral bacterium *Streptococcus mutans* promotes tumor metastasis by inducing vascular inflammation (口腔内細菌 *Streptococcus mutans* は、血管炎症を誘発し転移を促進する)

著者名 Li Yu<sup>1</sup>、間石奈湖<sup>2</sup>、赤堀永倫香<sup>1</sup>、長谷部晃<sup>2</sup>、武田 遼<sup>1</sup>、松田 彩<sup>2</sup>、樋田泰浩<sup>3</sup>、Jin-Min Nam<sup>4</sup>、小野寺康仁<sup>4</sup>、北川善政<sup>2</sup>、樋田京子<sup>2</sup> (1北海道大学大学院歯学院、2北海道大学大学院歯学研究院、3北海道大学病院、4北海道大学大学院医学研究院)

雑誌名 Cancer Science (腫瘍学の専門誌)

DOI 10.1111/cas.15538

公表日 2022年8月23日(火)(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】

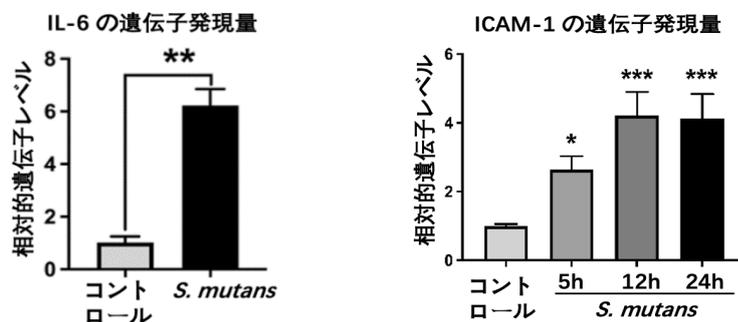


図1. ミュータンス菌による血管内皮細胞におけるIL-6、ICAM-1 mRNA発現亢進を示す。

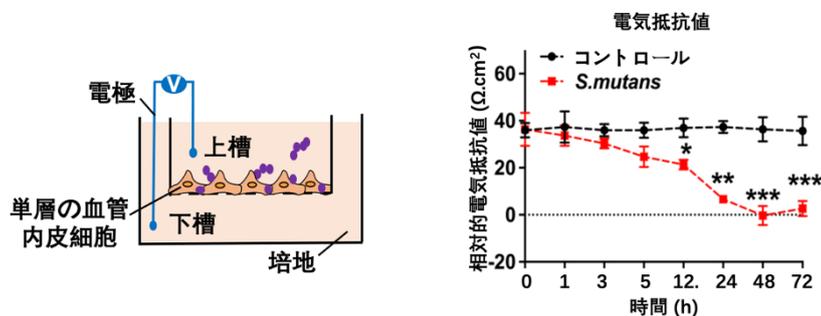


図2. ミュータンス菌刺激による血管内皮層の透過性亢進を示す。

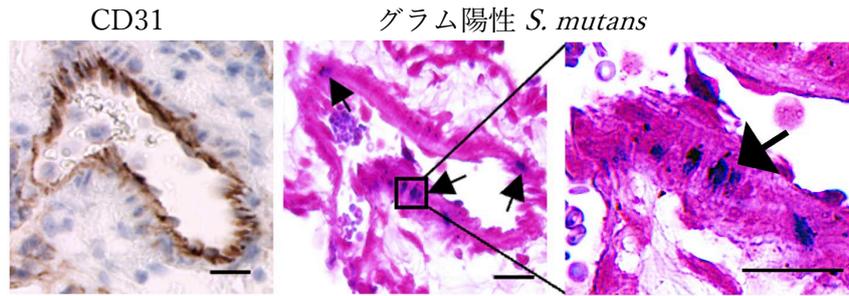


図 3. CD31 免疫染色（血管）及びグラム染色（ミュータンス菌）の検出。肺血管内皮細胞へのミュータンス菌の感染を示す。

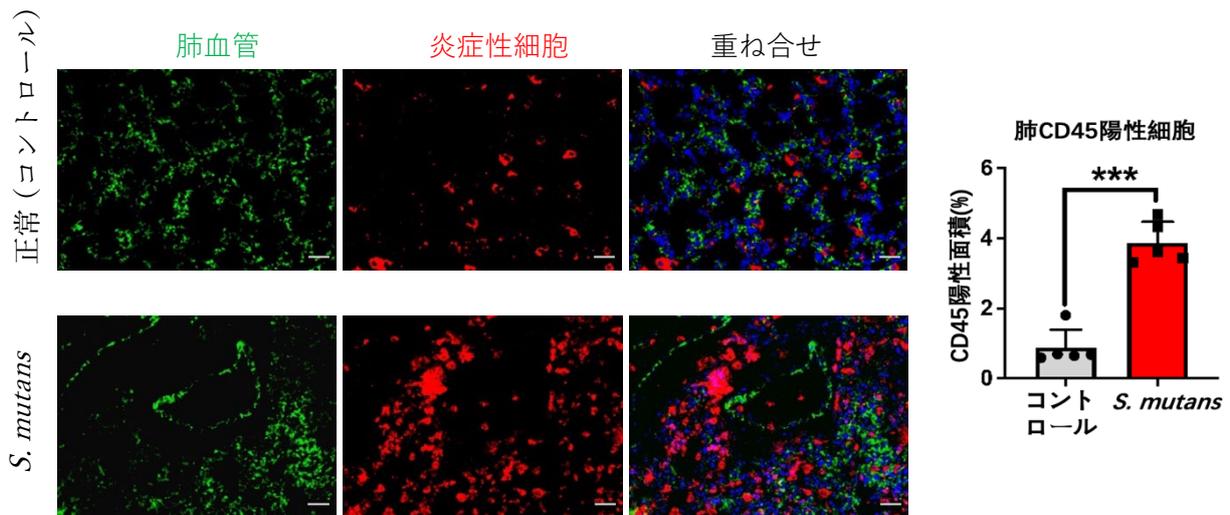


図 4. 血中ミュータンス菌による肺の血管周囲への炎症性細胞の動員を誘発している様子。血管、CD45（炎症性細胞）を示す。

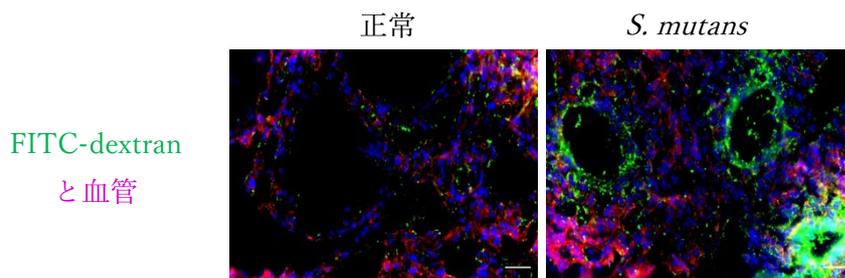


図 5. ミュータンス菌刺激マウス肺では FITC-dextran（図の緑色の部分：血管（赤）外への漏出を示している）が多く検出され、血管透過性亢進が示唆された。

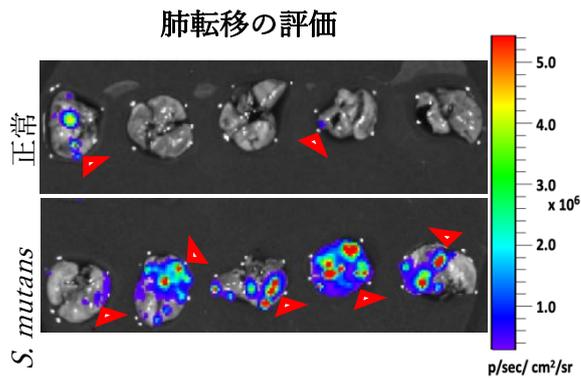


図 6. ミュータンス菌は肺へのがん転移（赤い矢頭）を促進した。

### 【用語解説】

- \*1 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ひとつで、う蝕の原因となる。
- \*2 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。
- \*3 血行性転移 … 原発腫瘍からがん細胞が血管に侵入し、血流によって遠隔臓器に到着し転移すること。

### 【関連するプレスリリース】

- ① 腫瘍血管から転移促進分子が分泌されていることを発見（2016年6月14日）  
<https://www.hokudai.ac.jp/news/2016/06/-pdf-168.html>
- ② 癌エクソソーム中 miRNA による血管の IL-6 産生と抗癌剤耐性誘導を発見～癌のエクソソーム miRNA-1246 阻害による抗癌剤の治療効果増強が期待～（2021年7月6日）  
<https://www.hokudai.ac.jp/news/2021/07/mirna-1246.html>
- ③ 腫瘍血管の酸化 LDL 受容体によるがんの転移促進を解明～がん転移の抑制方法や予測マーカーの開発への貢献に期待～（2022年6月7日）  
<https://www.hokudai.ac.jp/news/2022/06/ldl.html>