

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09598

研究課題名(和文) Inflamm-agingを中心とした歯周病，サルコペニア，糖尿病の病態解明

研究課題名(英文) Elucidation of pathology of periodontal disease, sarcopenia, and diabetes centered on inflammation-aging

研究代表者

小林 寛也 (Kobayashi, Hiroya)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：20710651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：成熟マウス(12週齢)と比較して，老齢マウス(24週齢)では塩化バリウムによる筋組織の破壊量が多い傾向にあった。Porphyromonas gingivalis (P.g.) 感染群では，筋組織における壊死細胞数が多い傾向にあった。筋損傷老齢モデルマウスと比較して，歯周炎-筋損傷老齢モデルマウスでは，筋組織の壊死範囲が広く，治癒が遅れる傾向にあった。筋損傷老齢モデルマウスにおいて，IL-6の発現量が亢進する傾向にあり，歯周炎-筋損傷老齢モデルマウスでは，より発現量が亢進する傾向にあった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究において，歯周感染によって筋組織の治癒が悪化する傾向にあり，その背景にIL-6が影響している可能性が示唆された。IL-6は慢性炎症性疾患である歯周炎とサルコペニアを結びつける重要な因子であり，歯周炎症を制御することでサルコペニアの発症・進展予防につながる可能性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：Compared with mature mice (12 weeks old), aged mice (24 weeks old) tended to have more muscle tissue destruction by barium chloride. In the Porphyromonas gingivalis (P.g.) infected group, the number of necrotic cells in muscle tissue tended to be high. Compared with the old model mouse with muscle injury, the periodontitis-old model mouse with muscle injury had a wider range of muscle tissue necrosis and tended to delay healing. The expression level of IL-6 tended to be increased in the old model mouse with muscle injury, and the expression level tended to be higher in the old model mouse with periodontitis-muscle injury.

研究分野：歯周病学

キーワード：炎症性老化 サルコペニア 慢性炎症 歯周炎 IL-6

## 1. 研究開始当初の背景

加齢による筋肉量・筋肉機能の低下；サルコペニアは、運動機能障害、転倒骨折リスク増加を引き起こすことから、その治療・対策は高齢者の介護予防に非常に重要である。これまでサルコペニアに対する様々な研究によって、低栄養と筋組織傷害との関連が示されてきた (Morley, *J Am Med Dir Assoc*, 2011)。すなわち、加齢に伴う咀嚼・消化機能の低下による栄養失調は、骨格筋蛋白質合成の低下や筋萎縮を引き起こすと考えられている。さらに近年「Inflamm-aging (炎症性老化)」の概念が提唱され

(Franceschi, *Ann N Y Acad Sci*, 2000)、加齢に伴った様々なストレスや感染が引き起こす IL-6 や TNF- $\alpha$ 等の炎症性サイトカイン産生を伴う慢性炎症が、加齢関連疾患のみならず老化機構そのものを進行させる重要な因子として注目されている。筋組織の老化も例外ではなく、全身の慢性炎症が骨格筋の幹細胞 (筋衛星細胞；satellite cells) の分化能の障害に繋がることが示唆されているが (Bernet, *Nat Med*, 2014; Fry, *Nat Med*, 2015)、そのメカニズムの詳細は依然不明なままである。

申請者らが治療の専門としている歯周病は、歯の早期喪失を招く感染症であり、高齢者の大半が罹患していることから、歯周病の長期罹患に伴う全身疾患の悪化や咀嚼能力の低下による健康寿命短縮の原因の一端として考えられる。歯周病原細菌による全身の菌血症と IL-6 をはじめとする炎症性サイトカイン産生は、肺炎、心・血管疾患、糖尿病などの悪化につながる事が明らかになっており (Pihlstrom, *Lancet*, 2005)、口腔内の歯周病原細菌の増加による腸内細菌叢の変化と腸管粘膜の透過性変化を介した多臓器での炎症反応が起きると考えられている (Arimatsu, *Sci Rep*, 2014)。

さらに、サルコペニアによる骨格筋量の減少は、インスリンによるグルコース処理の低下、すなわちインスリン抵抗性につながる事が報告されている (Kim, *Diabetes Care*, 2010)。つまり、歯周病が引き起こす軽微な慢性炎症は、TNF- $\alpha$ をはじめとする炎症性サイトカインが直接的に糖尿病を悪化させるだけでなく、血行性に骨格筋に作用することでサルコペニアの発症・進展に関与し、その結果、糖尿病を間接的に悪化させるという、まさに負のスパイラルを起こしている可能性がある。歯周病は、その重症化による摂取栄養量の低下のみならず、認知症をも招くという報告もあることから (健康長寿社会に寄与する歯科医療・口腔保健のエビデンス, 2015)、歯周病とサルコペニアを関連付けるメカニズムを明らかにすることは、健康寿命の延伸に大きく寄与できると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、歯周病原細菌の感染によって惹起される慢性炎症が、筋組織の治癒過程とインスリン抵抗性に及ぼす影響とその制御メカニズムの一端を、老齢マウスを用いた歯周炎モデルにおいて明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

- ・筋損傷老齡モデルマウスを作製し、歯周病および糖尿病の有無による炎症性サイトカインの発現量変化を調べる
- ・同定した炎症マーカーを抑制することで、筋分化マーカーの発現変化を調べる

### 4. 研究の成果

- ・成熟マウス（12週齢）と比較して、老齡マウス（24週齢）では塩化バリウム投与5日後において筋組織の破壊量が多い傾向にあった。*Porphyromonas gingivalis* (P.g.) 感染群では、筋組織における壊死細胞数が多い傾向にあった。
- ・筋損傷老齡モデルマウスと比較して、歯周炎-筋損傷老齡モデルマウスでは、筋組織の壊死範囲が広く、治癒が遅れる傾向にあった。
- ・筋損傷老齡モデルマウスにおいて、IL-6の発現量が亢進する傾向にあり、歯周炎-筋損傷老齡モデルマウスでは、より発現量が亢進する傾向にあった。

歯周感染が損傷した筋組織の治癒を悪化させるのではないかという仮説を立証しようと試みた結果、筋損傷老齡モデルマウスにおける組織切片上では、歯周感染により筋組織の治癒が悪化する傾向にあった。慢性炎症はサルコペニアの発症や進展において重要な要因の1つであり、サルコペニア患者では炎症性サイトカインの血中濃度が上昇することが報告されている (Schaap, *Am J Med*, 2006)。中でも、MyokineであるIL-6は高齢期において血中濃度が上昇し、筋衛星細胞の増殖能を低下させることが報告されている (Kurosaka, *Cell Prolif*, 2013)。慢性的な歯周炎症下においてもIL-6の発現量は上昇するため、歯周炎-筋損傷老齡モデルマウスにおいて、損傷した筋組織の治癒遅延傾向が見られたことにIL-6が影響を及ぼしている可能性が示唆される。

通常であれば損傷した筋組織において、静止期にある筋衛星細胞が活性化し、筋分化制御因子であるMyoDの発現と筋芽細胞への分化が生じる。その後、筋芽細胞が増殖し、転写因子であるmyogeninの発現によって筋組織は再生へと向かう。しかし、マウスやラットを用いた研究において、IL-6シグナリングの下流にあるJak2/Stat3シグナルが高齢期の筋衛星細胞で亢進する (Price, *Nat Med*, 2014) ことや阻害剤によって細胞数が増加するといった報告がある (Tierney, *Nat Med*, 2014) ことから、一連の再生メカニズムにおいて歯周炎症由来のIL-6が各種転写因子に及ぼす影響を調べることは、歯周病とサルコペニアの病態解明につながる新しい切り口になると示唆される。

また、骨格筋は糖代謝においても重要な組織である。歯周病がインスリン抵抗性を惹起することで糖尿病を悪化させることは既知の事実であるが、インスリン依存的に

糖代謝を行う骨格筋への影響については報告がない。今回作製した歯周炎-筋損傷老齡モデルマウスを用いることで、歯周病・サルコペニア・糖尿病という多因子が絡む複雑な病態形成メカニズムの解明に寄与できると示唆される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山本 直史  (Yamamoto Tadashi)  (50432662)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授   (15301)	
研究分担者	山城 圭介  (Yamashiro Keisuke)  (30581087)	岡山大学・大学病院・講師   (15301)	
研究分担者	高柴 正悟  (Takashiba Shogo)  (50226768)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授   (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関