

令和 5 年 5 月 21 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K21043

研究課題名（和文）脂肪組織由来CCL19が歯周炎に及ぼす影響に関する検証

研究課題名（英文）Effects of adipocyte-derived CCL19 on periodontitis

研究代表者

林 大翔（Hayashi, Masato）

九州大学・歯学研究院・共同研究員

研究者番号：70906338

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：高脂肪食負荷において、脂肪細胞特異的にCCL19を高発現させたCcl19 knock-inマウスでは、野生型マウスに比べ、セメントエナメルジャンクションから歯槽骨頂間の距離および、歯根露出面積が増大した。リコンビナントCCL19で刺激したRAW264.7細胞株では、TNF- α およびIL-1 β の遺伝子発現の増大傾向が見られた。

以上の結果から、肥満状態において、脂肪細胞におけるCCL19の高発現が歯周炎の増悪に關与する可能性が示唆された。また、CCL19はマクロファージに対し炎症促進性に作用する可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、肥満状態において、脂肪細胞におけるCCL19の高発現が歯周炎の増悪に關与する可能性が示唆された。また、CCL19はマクロファージに対し炎症促進性に作用する可能性が示された。したがってCCL19が肥満および歯周病の病態を關連づける分子の一つであることが考えられる。

本研究の結果をもとに今後、詳細な機序を見出せば、近年注目されている肥満における慢性炎症・糖脂質代謝と免疫制御機構との關連性の一端を明らかにしうる。

研究成果の概要（英文）：In the high-fat diet group, Ccl19 knock-in mice increased the distance between the cement-enamel junction and the alveolar bone crest and the exposed root area compared with wild-type mice.

RAW264.7 cells stimulated with recombinant CCL19 tended to increase gene expression of TNF- α and IL-1 β .

These results suggest that high expression of CCL19 in adipocytes may contribute to the exacerbation of periodontitis in obese individuals. In addition, CCL19 may have a pro-inflammatory effect on macrophages.

研究分野：歯周病学

キーワード：脂肪細胞 CCL19 歯周炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満者の脂肪組織には活性化免疫細胞が浸潤し炎症が惹起され、2型糖尿病の主因であるインスリン抵抗性が惹起される。一方、慢性炎症性疾患である歯周病は糖尿病の合併症の一つと知られてきた。申請者らは先行研究において、脂肪細胞由来 C-C motif ligand 19 (CCL19) 遺伝子の発現や肥満マウス血中 CCL19 濃度の上昇、その受容体 C-C chemokine receptor type 7 (CCR7) 欠損マウスにおける肥満抑制およびインスリン抵抗性の改善を見出した (Sano T et al., Obesity, 2015)。さらに脂肪細胞特異的に CCL19 を高発現させた Ccl19 knock-in (KI) マウスでは、軽度肥満でも耐糖能低下が観察された (Hayashi M et al., BMJ Open Diabetes Res Care, 2021)。しかし、CCL19 がこれらの病態を引き起こす詳細な機序や糖尿病や歯周病の重症度との関連は不明である。

2. 研究の目的

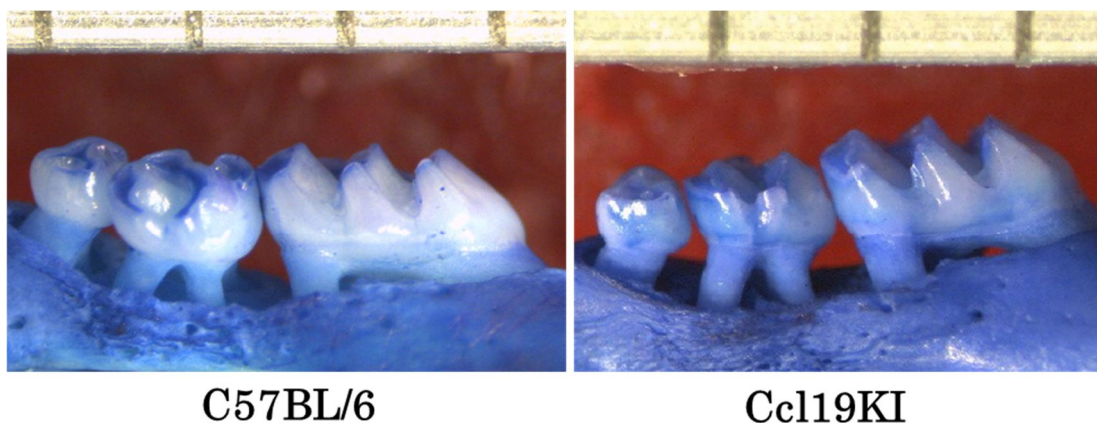
本研究では、脂肪細胞の CCL19 が肥満における歯周組織炎症に及ぼす影響を明らかにする。将来的に、肥満および歯周病の関連における分子機序を解明し、肥満や糖尿病、さらにはそれらを合併した歯周病に有効な、炎症・免疫制御機構を介したインスリン抵抗性関連疾患に対する新規治療薬の開発への展開をめざす。

3. 研究の方法

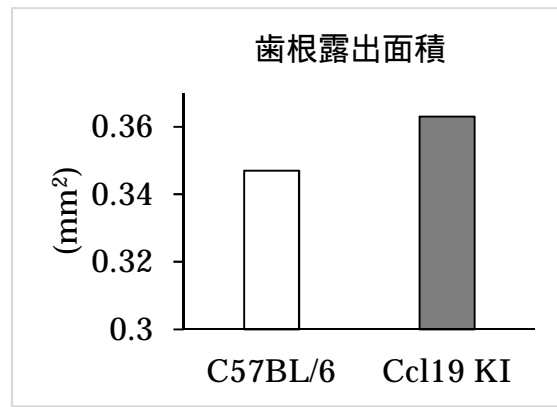
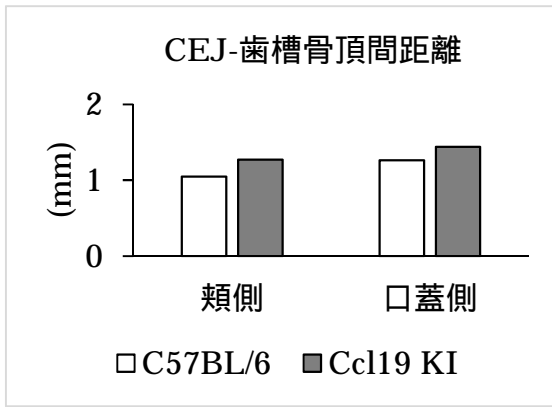
野生型 (C57BL/6) および脂肪細胞特異的に CCL19 を高発現させた Ccl19 KI マウスにおいて、肥満による影響を検証するため、通常食または高脂肪食を 6 週齢時から負荷し、14 週齢時に野生型および Ccl19KI マウスの上顎臼歯に絹糸結紮を行い、歯周炎モデルを作製した。結紮後 2 週間後に解剖し、上顎骨を採取した。採取した上顎骨において、セメントエナメルジャンクション (CEJ) から歯槽骨頂間の距離および、歯根露出面積を測定し骨吸収の程度を解析した。CCL19 が免疫系の細胞に及ぼす影響を検証するため、マウスマクロファージ細胞株 RAW264.7 をリコンビナント CCL19 (100ng/ml) で刺激し、刺激後 2、4、8、16 時間後の炎症性サイトカインの遺伝子発現をリアルタイム PCR にて解析した。

4. 研究成果

高脂肪食負荷において、C57BL/6 マウスおよび Ccl19KI マウスともに絹糸結紮により顕著な骨吸収をみとめた (図 1)。Ccl19KI マウスでは C57BL/6 マウスに比べ、CEJ から歯槽骨頂間の距離および、歯根露出面積が増大した (図 2)。

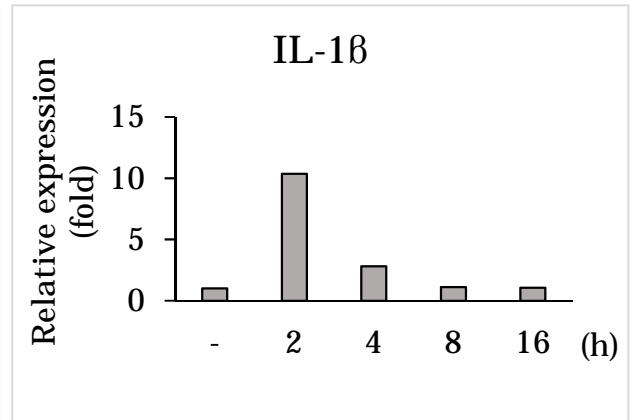
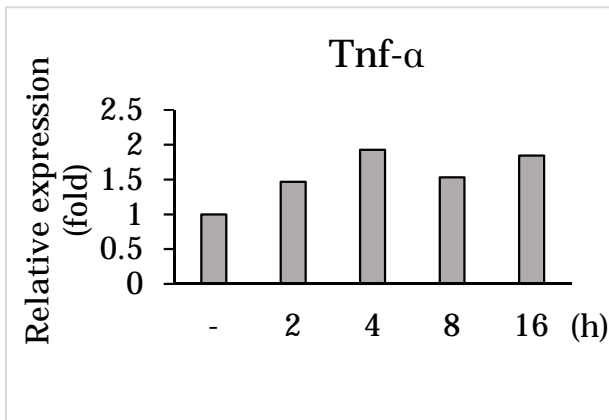


(図 1) 絹糸結紮した上顎臼歯部顎骨頬側面観



(図2) 絹糸結紮による骨吸収レベルの評価

リコンビナント CCL19 で刺激した RAW264.7 細胞株では、TNF- α および IL-1 β の遺伝子発現の増大傾向が見られた (図3)。



(図3) リコンビナント CCL19 で刺激した RAW264.7 細胞株における炎症性サイトカイン遺伝子発現レベル

以上の結果から、肥満状態において、脂肪細胞における CCL19 の高発現が歯周炎の増悪に關与する可能性が示唆された。また、CCL19 はマクロファージに対し炎症促進性に作用する可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Iwashita Misaki, Hayashi Masato, Nishimura Yuki, Yamashita Akiko	4. 巻 8
2. 論文標題 The Link Between Periodontal Inflammation and Obesity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Oral Health Reports	6. 最初と最後の頁 76 ~ 83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s40496-021-00296-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------