

令和 2 年 5 月 16 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05555

研究課題名(和文) 歯周医学の新展開～歯周炎症とエネルギー代謝の関連

研究課題名(英文) New direction in periodontal medicine: Association of periodontal inflammation with energy metabolism

研究代表者

西村 英紀(Nishimura, Fusanori)

九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号：80208222

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病による炎症が全身性に増幅され脂肪組織においてインスリン抵抗性を惹起する事は既知の事実であるが、申請者らはこれに加え炎症によってエネルギー代謝が影響を受け基礎代謝が低下する可能性について検討した。その結果、炎症によって脂肪組織で高発現するケモカインCCL19が脂肪組織の炎症発現に重要な役割を果たし、それによりエネルギー消費が低下することで肥満が助長されることを見出した。特に、この現象は西洋食を好んで食べる現代の日本人を模したマウスモデルで顕著に現れることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重度の歯周病による炎症が軽微な慢性炎症として全身性に増幅され、インスリン抵抗性を惹起する事で糖尿病の進行促進因子となることは既知の事実であるが、新たにエネルギー代謝(基礎代謝)を抑え、肥満を助長することを見出した。特にマウスモデルにおける検討から、生活様式の欧米化による西洋食の持続的な摂取で日本人を含むアジア人はより軽度の肥満を呈しやすいこと、歯周病のような軽微な炎症がそれをより加速することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：It is well known that periodontal inflammation accelerates insulin resistance in the adipose tissues. Besides this, we looked at the possibility of lowering basic metabolism caused by such inflammation. Results indicated that chemokine CCL19, which expression is highly induced in adipose tissues by inflammation, plays an important role in up-regulating inflammation and lowering energy expenditure, thereby promoting the development of obesity. Especially, this phenomenon appeared to be observed clearly in mice model resembling modern Japanese population who prefer more western-style diet.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯周病 軽微な慢性炎症 エネルギー代謝 脂肪組織 肥満 脂肪細胞 マクロファージ相互作用 熱産生

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 重度歯周炎は高感度 C-反応性蛋白 (hs-CRP) の上昇で示されるように全身性に軽微な慢性炎症を惹起する。糖尿病患者においては、歯周病治療によって hs-CRP が低下する群においてヘモグロビン A1c (HbA1c) が改善すること¹⁾、hs-CRP の上昇で示される軽微な炎症はインスリン分泌能よりむしろインスリン抵抗性と関連すると考えられていること²⁾、日本人において hs-CRP が上昇している歯周病合併糖尿病患者は同非上昇群に比べ体格指数が有意に高いことが示されていること³⁾から、歯周治療によって HbA1c 改善する背景にはインスリン感受性の改善が介在し、インスリン抵抗性は脂肪組織で惹起されている可能性が考えられた。

(2) 申請者のグループは、歯周病による局所の炎症が全身性に増幅される機序を脂肪細胞-マクロファージ相互作用に求め一連の研究を進めてきた。すなわち、歯周病細菌由来内毒素抗原等で活性化された単球が脂肪組織に浸潤しマクロファージ分化、脂肪細胞との相互作用でより多くのアディポカイン産生を誘導するとして仮説である。この仮説を *in vitro* の系で検証するため、脂肪細胞とマクロファージを共培養し、培養系を細菌内毒素 (LPS) で刺激したところ、肝細胞からの CRP 誘導に関わるインターロイキン-6 (IL-6) や単球系細胞の遊走に関わる MCP-1 産生が著明に増大することを見出した⁴⁾。すなわち、脂肪組織で高産生された IL-6 が門脈経由で肝臓に流入し CRP 産生を誘導し、MCP-1 はさらなる活性化単球の脂肪組織へのリクルートに関わると考えられた。そこで、この過程で脂肪細胞において発現変動する遺伝子群を DNA マイクロアレイの方法で網羅的に解析したところ⁵⁾、多くの炎症関連遺伝子群が発現上昇することを確認した。逆に GLUT-4 等の糖代謝に関連する遺伝子群の発現は低下していた。つまり、歯周炎症によるインスリン感受性の低下は、脂肪組織で惹き起こされている可能性が強く示唆された。

(3) 上記(2)のマイクロアレイの結果をさらに詳細に解析したところ、多くのケモカイン遺伝子の発現が LPS 刺激マクロファージと共培養した脂肪細胞で上昇しており、その中でも成熟樹状細胞の遊走に関わるとされる CCL19 の発現上昇が最も顕著であった。そこで、CCL19 によって誘引される免疫細胞が脂肪組織の炎症の増悪やインスリン抵抗性に関与するとの仮説を設け、その仮説をまず CCL19 の受容体である CCR7 を欠損したマウスで検証することとした⁶⁾。興味深いことに、CCR7 欠損マウスでは高脂肪食負荷で野生型マウスに比べ、食餌摂取量に有意な差はないにも関わらず、体重増加が抑制され肥満を呈さず、結果的にインスリン感受性の低下が観察されなかった。さらに、脂肪組織において炎症性細胞浸潤が抑制されるとともに、脂肪肝や脂肪細胞の肥大化も抑制されていた。CCR7 欠損マウスでは、野生型マウスと比べ食餌摂取量に差はないにも関わらず、体重増加が抑えられたことから、炎症とエネルギー代謝の間に何らかの関連があることが示唆された。そこで、これらのテストマウスを寒冷条件下において直腸温の推移を観察したところ、CCR7 欠損マウスでは体温低下が抑えられることを見出した。すなわち、**炎症と摂取したエネルギー代謝機構の間には密な連関がある**ことが強く示唆された。

2. 研究の目的

以上の背景から、ここでは以下の検証を行うこととした。

(1) CCR7 欠損マウスは高脂肪食負荷で肥満を呈さず、寒冷条件下にマウスを置いても直腸温の低下が観察されないことから、摂取エネルギーが効率的に熱エネルギーに変換されている可能性が示唆された。この機序を解明することを第一の目的とした。

(2) 先行研究で用いた CCR7 欠損マウスは全身性に CCR7 を欠損させたマウスであり、細胞や組織特異的なものではない。加え、申請者らは炎症脂肪組織で高発現するケモカイン CCL19 を見出したことが発端となり一連の研究を継続してきたが、CCL19 の受容体 CCR7 に対しては、CCL19 に加え CCL21 もリガンドとして作用する。したがって、先行研究の成果は必ずしも CCL19 の効果を直接的に観察した結果とは結論できない。そこで、より直接的に脂肪組織で高発現する CCL19 の影響を観察するため、脂肪細胞特異的な CCL19 欠損マウスもしくは過剰発現マウスを作製し、効果を検証することとした。

(3) 炎症脂肪組織において CCL19 に代表される一連のケモカインやサイトカイン以外に、種々の炎症関連因子が異所性に高発現する。これらのうち、未だ報告がなく申請者らが新規に炎症脂肪組織で高発現することを見出した、補体因子 B (CfB) の脂肪組織代謝における意義を検

証することを目的に加えた。

(4)最終的に治療応用を念頭に置いた場合、脂肪組織の炎症を減少させ、CCL19 発現を抑える compound、とりわけ自然界に広く存在し我々が日々摂取している物質の中から候補分子を見つけ出すことが、安全な治療法を確立するうえで第一選択となる。CCL19 発現を抑える物質の探索とその効果を検証することとした。

(5)免疫応答の制御には、炎症シグナルを制御している分子の発現制御が有用である。とりわけ miRNA は、炎症の制御を行う上で操作性に優れ、次世代の創薬ターゲットになりやすいと言われる。脂肪組織炎症を抑える miRNA の探索とその効果を検証することとした。

3. 研究の方法

(1)CCR7 欠損マウスが高脂肪食負荷で肥満を呈さない機序について、マウスの運動能、酸素消費量、二酸化炭素排出量、呼吸商、エネルギー消費量、ミトコンドリア活性、褐色脂肪細胞活性化、白色脂肪細胞のベージュ化の観点から検証した。

(2)当初脂肪細胞特異的な CCL19 欠損マウスの樹立を試みた。しかしながら CCL19 遺伝子座近傍には類似の pseudogene が CCL19 遺伝子座を含め 10 数種類存在することから、CCL19 遺伝子のみ特異的に deletion することは技術的に困難との結論に至った。そこで、CCL19 の *loss of function* ではなく発想を転換し *gain of function* によって機能の検証を行うことを計画し、アディポネクチンプロモーターを用いた脂肪細胞特異的 CCL19 発現マウスを樹立し、エネルギー代謝機能について検証を試みた。

(3)補体 B 因子 (complement factor B: CfB) を脂肪細胞特異的に高発現するマウスを、AP-2 プロモーターを応用して作製し、その表現型とりわけ脂肪細胞の成熟化について検証するとともに、診断マーカーとして有用か否かをヒトサンプルで検証するため疫学研究を行った。In vitro の系においても、脂肪細胞に CfB を強制発現させ、機能を検証した。

(4)一連のポリフェノールやカテキンの中から、脂肪細胞 マクロファージ相互作用で惹起される炎症を効果的に制御する分子を探索し、その効果を in vitro、in vivo で検証するとともに、作用点の解明を試みた。

(5)同様に、脂肪細胞 マクロファージ相互作用によって誘導される miRNA のうち、negative feedback 機構によって炎症抑制効果を発揮すると考えられる miRNA を抽出し、その効果を in vitro、in vivo の系で検証した。

4. 研究成果

(1)CCR7 欠損マウスと野生型マウスを高脂肪食で飼育したところ、食餌摂取量や運動量に両群間で差はないものの、欠損マウス群では酸素消費量と二酸化炭素排出量が有意に高い結果であった。ただし、呼吸商については差がないことから、両マウスともに糖や脂質の利用は同程度と考えられた。この結果から、欠損マウスでは、運動以外でエネルギー消費が亢進している可能性が示唆された。脂肪細胞におけるエネルギー代謝マーカーは白色、褐色脂肪細胞いずれにおいても亢進しており、Ucp-1 やベージュ細胞マーカー発現も上昇していた。以上から、CCR7 欠損マウスにおいて、褐色脂肪細胞におけるミトコンドリア活性が上昇、白色脂肪細胞のベージュ化が誘導され、摂取したエネルギーが熱エネルギーに変換されることで消費され、肥満を回避していることが示された。

(Sano T, et al.. Ccr7 null mice are protected against diet-induced obesity via Ucp1 upregulation and enhanced energy expenditure. Nutr Metab (Lond). 4;16:43, 2019. doi: 10.1186/s12986-019-0372-5. eCollection 2019.)

(2)脂肪細胞特異的 CCL19 過剰発現マウス (CCL19KI マウス) の樹立に成功した。本マウスを、通常食 (10.8%脂肪含有食) 西洋食 (40%脂肪含有食) 高脂肪食 (60%脂肪含有食) でそれぞれ飼育し、体重変動を観察した。その結果、西洋食摂取 CCL19KI マウスでは野生型マウスに比べ有意に体重が増加した。一方、高脂肪食では差はなかったことから、この状況下では

CCL19 による炎症の影響が高脂肪食摂取により惹起される肥満でマスクされている可能性が示唆された。通常食摂取マウス群では、野生型マウスと KI マウス群で体重変動に差は観察されなかった。ただし、通常食群であっても KI マウス群脂肪組織では、CCR7 陽性の炎症性細胞浸潤がより観察され、炎症性サイトカインの遺伝子発現が亢進していた。また、空腹時血糖値、随時血糖値ともに若干上昇しており、鼠径部脂肪組織(皮下脂肪)重量は若干ではあるが有意な増加を示していた。これらの結果は、今回樹立したマウスが、現代の日本人はじめアジア人の食事様式が西欧化した結果、脂肪を蓄積しやすい体質になっていることを再現するモデルとなり得ること、あるいはさらにそこに歯周病などの軽微な炎症が合併した状態を再現する格好のモデルになり得ると考えられた。脂肪組織の炎症が、エネルギー代謝を低下させ、体重増加に寄与する事を明らかにした。

(論文作成中)

(3) マクロファージと共培養した脂肪細胞では、LPS 刺激で CfB 遺伝子発現が著明に増大した。一方、アディポカインの一種とされ adiponectin としても知られる CfD の発現は、変動がないか LPS 刺激の有無によらず脂肪細胞の成熟につれ低下傾向にあった。血中 CfB は CRP、インスリン、TNF- α 、BMI、HOMA-IR と有意な正の相関を示した。培養前駆脂肪細胞 3T3-L1 に CfB 遺伝子を導入すると、脂肪細胞の成熟に関わるとされる PPAR γ 、AP2、perilipin 遺伝子発現が有意に亢進した。結果的に分化開始後 6 日目における脂肪滴の形成が促進されていた。CfB 遺伝子導入マウスでは、野生型マウスと比べ体重増加がやや促進しており、その増加は皮下、内臓白色脂肪組織重量の増加によると考えられた。結果的に耐糖能が低下した。また白色脂肪組織の脂肪細胞径も増大した。In vivo においても in vitro 同様、脂肪細胞の成熟に関わるとされる PPAR γ 、AP2、perilipin 遺伝子発現が亢進していた。以上から、CfB は成熟脂肪組織で高発現し、肥満度と正の相関を示すとともに、高発現した CfB 蛋白は脂肪細胞の分化過程で後期の成熟を促進し、脂肪滴形成に関わることを明らかにした。

(Matsunaga H, et al., Adipose tissue complement factor B promotes adipocyte maturation. *Biochem Biophys Res Commun.* 495 (1): 740-748, 2017. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.11.069.)

(4) 細菌内毒素の存在下で脂肪細胞-マクロファージ相互作用により増幅される炎症反応の制御分子としてココアフラボノールに高濃度に含まれるエピカテキン(EC)に注目した。EC は内毒素刺激共培養系において著明に発現亢進する CCL19 の遺伝子発現を強く抑制した。同時に IL-6 産生も抑制した。EC の作用点は共培養系の脂肪細胞や単独培養のマクロファージでは活性低下が観察されたものの、単独培養の脂肪細胞では活性の制御が観察されなかったことから、脂肪細胞でなくマクロファージの NF- κ B であると考えられた。事実、マクロファージを内毒素刺激した際に NF- κ B 経路を介して発現が誘導される TNF- α 産生を有意に抑制した。高脂肪食で飼育したマウスの食餌に EC を含有させた群では、高脂肪食摂取群に比べ体重の増加が有意に抑えられた。結果的に耐糖能が正常に保たれることを明らかにした。EC 含有高脂肪食摂取マウスでは、肝臓重量に高脂肪食摂取マウスと差がなかったものの、脂肪組織重量は有意に低く、CCL19 発現も通常食マウスと同程度であった。脂肪細胞のサイズも明らかに小型であった。結果的に脂肪組織における CCL19 を含む炎症関連分子の遺伝子発現が有意に抑えられていた。この傾向は、肝臓においても観察された。以上から、EC の摂取が脂肪組織炎症の軽減を介してインスリン抵抗性回避に作用する事を示した。この現象は CCL19 の受容体である CCR7 欠損マウスにおける表現型⁶⁾と類似していることから、EC の効果は少なくとも一部は CCL19 の著明な発現抑制を介している可能性が示唆された。すなわち、CCL19 の作用を抑制する事で肥満やインスリン抵抗性を減弱することができる可能性が示唆された。

(Sano T, et al., Epicatechin downregulates adipose tissue CCL19 expression and thereby ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 27 (3): 249-259, 2017. doi: 10.1016/j.numecd.2016.11.008.)

(5) これまでの結果から歯周病による炎症反応は、脂肪細胞-マクロファージ相互作用を介して全身性に増幅され、その過程にマクロファージ由来 TNF- α が重要な役割を果たすこと、EC が TNF- α の発現抑制を介して脂肪組織炎症を軽減するうえで有用であることを示した。ただヒトにおいて血中 EC 濃度を上昇させ維持するにはさらなる工夫が必要であり、安全性等も未知数である。そこで外因性の EC と異なる、内因性の miRNA に注目した。脂肪細胞-マクロファージ相互作用で誘導され炎症反応を negative に制御するとされる miRNA-146a をマイクロア

レイの結果から見出した。miRNA-146a の導入でマクロファージの炎症関連遺伝子発現が抑えられた。miRNA-146a は炎症シグナル経路に重要な役割を果たすとされる IRAK1 や Traf6 の発現抑制を介して、内毒素刺激によって誘導されるマクロファージの c-jun リン酸化を抑制した。そこで miRNA-146a の in vivo での効果を検証するため、マウス尾静脈から miR-146a を定期的に注入しその抗炎症作用を観察した。結果、miRNA146-a 注入群で高脂肪食負荷による体重増加が抑制され、脂肪細胞径も非導入群に比べ有意に低下していることを確認した。脂肪組織や歯周組織の炎症性サイトカイン遺伝子発現も抑えられた。ただ、その効果は EC の効果に比べ小さかった。しかしながら、miRNA-146a は脂肪組織、歯周組織の両組織の炎症性サイトカイン発現を低下させたことから、エクソソームなどにカプセル化して内包させ全身性に用いるうえで、操作性や血中濃度の維持という観点からは EC に比べ有用である可能性が示唆された。(Sanada T, Sano T, Sotomaru Y, Alshargabi R, Yamawaki Y, Yamashita A, Matsunaga H, Iwashita M, Kanematsu T, Asano T, **Nishimura F**. Anti-inflammatory effects of miRNA-146a induced in adipose and periodontal tissues. *Biochem Biophys Rep*, 22:100757. doi: 10.1016/j.bbrep.2020.100757. 2020.)

<引用文献>

- 1) Munenaga Y, et al. Improvement of glycated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics: results from the Hiroshima Study. *Diabetes Res Clin Pract*, 100: 53-60, 2013.
- 2) Festa A, et al. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation*, 108: 1822-1830, 2003.
- 3) Nishimura F, et al. The influence of periodontal burden on metabolic control of diabetes – Myth or reality? – from a nutritional perspective. *Curr Oral Health Rep*, 4:59-63, 2017.
- 4) Yamashita A, et al. Macrophage-adipocyte interaction: Marked IL-6 production by co-cultures stimulated with LPS. *Obesity*, 15:2549-2552, 2007.
- 5) Yamashita A, et al. DNA microarray analyses of genes expressed differentially in 3T3-L1 adipocytes co-cultured with murine macrophage cell line RAW 264.7 in the presence of the toll-like receptor 4 ligand bacterial endotoxin. *Int J Obese*, 32: 1725-1729, 2008.
- 6) Sano T, et al. Protection from diet-induced obesity and insulin resistance in mice lacking CCL19-CCR7 signaling. *Obesity*, 23(7): 1460-1471, 2015. (doi: 10.1002/oby.21127)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Inoue M, Ueda K, Mizuno Y, Nakanishi M, Sano T, Yamawaki Y, Kushiya A, Sakoda H, Fujishiro M, Ryo A, Ono H, Minamino T, Takahashi S, Ohno H, Yoneda M, Takahashi K, Ishihara H, Katagiri H, Nishimura F, Kanematsu T, Yamada T, Asano T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Prolyl Isomerase Pin1 Suppresses Thermogenic Programs in Adipocytes by Promoting Degradation of Transcriptional Co-activator PRDM16.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 3221-3230
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2019.02.066.	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 -

1. 著者名 Nitta Hiroshi, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 The number of microvascular complications is associated with an increased risk for severity of periodontitis in type 2 diabetes patients: Results of a multicenter hospital-based cross-sectional study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 677 ~ 686
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.12633	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuruta Mitsudai, Iwashita Misaki, Shinjo Takanori, Matsunaga Hiroaki, Yamashita Akiko, Nishimura Fusanori	4. 巻 50
2. 論文標題 Metabolic Endotoxemia-Activated Macrophages Promote Pancreatic Cell Death via IFN -Xaf1 Pathway	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hormone and Metabolic Research	6. 最初と最後の頁 160 ~ 167
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0043-121467	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsunaga Hiroaki, Iwashita Misaki, Shinjo Takanori, Yamashita Akiko, Tsuruta Mitsudai, Nagasaka Shoichiro, Taniguchi Ataru, Fukushima Mitsuo, Watanabe Naoya, Nishimura Fusanori	4. 巻 495
2. 論文標題 Adipose tissue complement factor B promotes adipocyte maturation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 740 ~ 748
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2017.11.069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okubo H et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Involvement of resistin-like molecule in the development of methionine-choline deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 20157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/srep20157.	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 -

1. 著者名 Shinjo T et al.	4. 巻 477
2. 論文標題 IL-17A synergistically enhances TNF -induced IL-6 and CCL20 production in 3T3-L1 adipocytes.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 241-246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.bbrc.2016.06.049.	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 -

1. 著者名 Sanada Y et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Serum Amyloid A3 Gene Expression in Adipocytes is an Indicator of the Interaction with Macrophages.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 38697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/srep38697.	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 該当する

1. 著者名 Sano T et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Epicatechin downregulates adipose tissue CCL19 expression and thereby ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nutr Metab Cardiovasc Dis	6. 最初と最後の頁 249-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.numecd.2016.11.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sano Tomomi, Sanada Taiki, Sotomaru Yusuke, Shinjo Takanori, Iwashita Misaki, Yamashita Akiko, Fukuda Takao, Sanui Terukazu, Asano Tomoichiro, Kanematsu Takashi, Nishimura Fusanori	4. 巻 16
2. 論文標題 Ccr7 null mice are protected against diet-induced obesity via Ucp1 upregulation and enhanced energy expenditure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrition & Metabolism	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12986-019-0372-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sanada T, Sano T, Sotomaru Y, Alshargabi R, Yamawaki Y, Yamashita A, Matsunaga H, Iwashita M, Kanematsu T, Asano T, Nishimura F	4. 巻 22
2. 論文標題 Anti-inflammatory effects of miRNA-146a induced in adipose and periodontal tissues.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 100757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100757.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura F, Sano T, Sanui T	4. 巻 4
2. 論文標題 The influence of periodontal burden on metabolic control of diabetes - Myth or reality? - from a nutritional perspective.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr Oral Health Rep	6. 最初と最後の頁 59-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40496-017-0136-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Nishimura F
2. 発表標題 Periodontal disease and diabetes mellitus. Up-date information on periodontal medicine
3. 学会等名 FDI World Dental Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村英紀
2. 発表標題 栄養状態から考える口腔と全身の健康 - 糖尿病と歯周病の関連を中心に -
3. 学会等名 日本歯科衛生学会第13回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村英紀
2. 発表標題 歯周病と糖尿病
3. 学会等名 第53回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村英紀
2. 発表標題 栄養状態から考える口腔と全身の健康
3. 学会等名 第39回九州口腔衛生学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西村英紀
2. 発表標題 栄養状態から考える糖尿病と口腔の健康
3. 学会等名 第52回糖尿病学の進歩
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村英紀
2. 発表標題 糖尿病と歯周病の分子疫学
3. 学会等名 日本歯周病学会60周年記念大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西村英紀
2. 発表標題 糖尿病診療に携わる医療者が知っておくべき歯周病の知識
3. 学会等名 第59回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西村英紀
2. 発表標題 糖尿病患者に対する歯周治療のエッセンス
3. 学会等名 第23回日本歯科医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西村英紀
2. 発表標題 栄養状態から考える壮年期の歯治療
3. 学会等名 日本歯科保存学会2016年度秋季学術大会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西村英紀
2. 発表標題 栄養状態と口腔の健康
3. 学会等名 第20回日本病態栄養学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西村英紀
2. 発表標題 栄養状態と口腔の健康
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村英紀
2. 発表標題 歯周病と糖尿病を関連付ける新たな軸
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔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	讃井 彰一 (Sanui Terukazu) (70507780)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	山下 明子 (Yamashita Akiko) (70511319)	九州大学・歯学研究院・助教 (17102)	
研究 分 担 者	岩下 未咲 (Iwashita Misaki) (80611326)	九州大学・歯学研究院・助教 (17102)	