

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17043

研究課題名(和文) シナモン成分による歯周病抑制効果の検討

研究課題名(英文) Study of cinnamon components about the inhibitory effect on periodontal disease

研究代表者

野中 由香莉 (Nonaka, Yukari)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：40710520

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、シナモン成分について、歯周病原細菌に対する抗菌活性や抗炎症作用を明らかとし、新規の歯周病治療薬開発に資することである。In vitro およびIn vivoの両面から歯周病抑制能を評価した。本研究の結果から、代表的な歯周病原細菌に対しシナモン成分が抗菌活性を有することが示された。また、歯周病原細菌由来LPS刺激に誘導される炎症性サイトカイン産生に対する抗炎症作用が明らかとなった。さらに、歯周病モデルマウスを用い、歯槽骨吸収抑制効果を明らかとした。以上の結果より、新規の歯周病医薬としてのシナモン成分応用の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病の有病率を下げ歯の喪失を防ぐことは、国民の健康寿命の延伸につながる。歯周病は歯周病原細菌の感染によって引き起こされ、その治療は機械的なプラークの除去に加えて抗菌薬の投与も行われる。しかし、薬剤耐性菌の問題から、既存の抗菌薬に代わる歯周病予防・治療薬の開発が必要とされている。本研究の結果から、シナモン成分について新規の歯周病治療薬開発の基礎となるデータが得られた。本研究の創造性は、食品由来という安心感による普及効果が期待できる抗歯周病医薬の開発にある。既存の抗菌薬の代替または補助としての発展の可能性があり、その社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to elucidate the antibacterial and anti-inflammatory activities of a component of cinnamon, and to contribute to the development of a new therapeutic agent for periodontal disease. The antibacterial activity against typical periodontopathic bacteria was clarified. In addition, a component of cinnamon showed anti-inflammatory activity against the production of inflammatory cytokines induced by LPS stimulation from periodontopathic bacteria. Furthermore, the inhibitory effect on alveolar bone resorption was demonstrated using a mouse model of periodontal disease. These results suggest the possibility of applying a component of cinnamon as a novel periodontal drug.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯周治療学

1. 研究開始当初の背景

国民の健康増進のための総合政策である「第2次健康日本21」において、健康寿命の延伸を目指すための生活習慣病に関連する課題として歯の健康が挙げられている。う蝕、歯周病が歯の喪失の2大原因であるが、特に歯周病においては55-64歳で有病率が82.5%と、他の疾患に類を見ないほどの高率を示している。厚生科学研究「口腔保健と全身的な健康状態の関係に関する研究」によれば、高齢者において歯の喪失が少なく咀嚼機能が維持されていると、食事・更衣・排泄・入浴などの日常生活動作レベルが高いことが示されている。また、歯周病が、動脈硬化症や糖尿病などの多くの疾患リスクを高めることが明らかとなっており、健康寿命の延伸に歯科医療が貢献するためには、いかに歯周病の有病率を下げ、歯の喪失を防げるかが焦点である。

歯周病は歯周病原細菌の感染により生じ、プラークや歯石の機械的な除去が治療の基本であるが、急性炎症のある場合や難治性の症例には、抗菌薬の全身投与や、歯周ポケット内への局所投与が行われる(歯周病患者における抗菌療法の指針, 日本歯周病学会, 2010)。しかしながら、現代の医療現場において薬剤耐性菌の問題は深刻であり、抗菌薬の適応症例はより限定されなくてはならない(Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014, WHO, 2014)。すなわち、薬剤耐性菌を生じさせにくく、既存の抗菌薬治療に代わる新規の歯周病予防・治療薬の開発が必要とされている。

カルシウム透過性の陽イオンチャネルであるTRPチャネルタンパクは、神経組織をはじめとし、全身の臓器、組織、細胞に広く発現している(Venkatachalam K, Annu Rev Biochem, 2007)。近年、TRPチャネルが生理活性物質により活性化される感覚センサータンパクとして働くだけでなく、シグナル複合体を形成する足場タンパクとして働くことが明らかとなり、炎症性疾患をはじめとする様々な疾患の病態形成への影響について、これらTRPチャネルファミリーの関与が大きな注目を集めている。

その内、TRPA1(Transient Receptor Potential Ankyrin 1)は、当初17以下の冷刺激で活性化する感覚受容器として報告されたが、Cinnamaldehyde(シナモン成分)にも感受性を有する。申請者は、CD4陽性T細胞上のTRPA1チャネルが、腸管における炎症応答を制御する仕組みを明らかとした(Gut, 2016)。腸炎の他に、喘息をはじめとする呼吸器疾患、アレルギー、糖尿病、がんなどの疾患との関連も報告されているが、一方で、感染症とTRPA1チャネルの関係に関してはほとんど報告がない。TRPA1アゴニストのひとつで、シナモンの主成分であるCinnamaldehydeについて、一部の細菌に対する抗菌活性が示されている(下図)が、そのメカニズムは不明な点が多い。

LPSはグラム陰性菌の細胞壁外膜を構成する糖脂質であり、歯周炎による歯周組織破壊にもLPSが強く関与することが知られている。CinnamaldehydeによるLPS刺激に対する抗炎症作用もいくつか報告されているが(右図)、TRPA1依存的/非依存的な抑制経路の両方が存在する可能性が指摘されており、今後更なる解明が必要とされている。

Cinnamaldehyde

①抗菌活性

Staphyrococcus aureus (J.Food Saf, 1995)

E.coli O157:H7, Salmonella (J. Agric. Food. Chem, 1998)

Pseudomonas aeruginosa (BMC complement Altern med, 2016.)

②LPSに対する抗炎症作用

Cinnamon oilがLPSによって誘導される肝臓の機能障害を防ぐ(Front.Biosci, 2015)

CinnamaldehydeがLPS誘導性のSIRSを制御する(Int. Immunopharmacol, 2016)

2. 研究の目的

「TRPA1 チャンネルのアゴニストとして知られるシナモン成分である Cinnamaldehyde は、歯周病原細菌感染を原因として歯槽骨吸収などの歯周組織破壊を引き起こす歯周病に対し、有効な予防・治療薬の候補となりうるのか。」が、本研究課題の核心をなす学術的「問い」である。

本研究の目的は、歯周病を標的とした際の、Cinnamaldehyde の抗菌活性や抗炎症作用を明らかにし、新規の歯周病治療薬開発の基礎となるデータを得ることである。

3. 研究の方法

本研究では Cinnamaldehyde について、歯周病原細菌に対する抗菌活性の評価を行った。さらに、歯周病原細菌由来 LPS に対する抗炎症作用について、特にマクロファージにおける自然免疫に着目して評価した。マウスを用いた実験的歯周病モデルにて歯周組織破壊に対する影響を検討した。

(1) 抗菌作用の評価

代表的な歯周病原細菌に対する Cinnamaldehyde による抗菌活性を評価した。

さらに、メカニズム解明のため、Propidium Iodide で細菌を染色し、細胞膜の透過性の変化（細胞膜障害性）を検証した。

(2) 抗炎症作用の評価

マクロファージにおける TNF- α （炎症性サイトカイン）産生の抑制

ヒト単核系細胞に *E. coli* LPS, *P. gingivalis* LPS を加え培養上清中の TNF- α 濃度を ELISA 法により測定した。Cinnamaldehyde 添加による炎症応答抑制効果について検討した。

(3) *In vivo* における歯周組織破壊の抑制作用の評価

これまでに我々の研究室で確立した歯周病モデルマウスを使用してその効果を評価した。Cinnamaldehyde の口腔投与による歯周組織破壊抑制作用について検討した。評価は実体顕微鏡を用いた画像解析により歯槽骨破壊の抑制効果を評価した。

4. 研究成果

(1) 抗菌作用の評価

代表的な歯周病原細菌 *P. gingivalis* 等に対する Cinnamaldehyde による抗菌活性を評価した。その結果、Cinnamaldehyde は歯周病原細菌に対し強い抗菌活性を有することが示された。Propidium Iodide による染色結果から、Cinnamaldehyde は膜破壊的に作用し、殺菌的作用を示すことが明らかとなった。また、これらの菌の中の一部に対してはバイオフィーム形成阻害作用および成熟バイオフィームに対する除去効果を示すことが明らかとなった。

(2) 抗炎症作用の評価

ヒト単核系細胞を用い、LPS 刺激に誘導される炎症性サイトカイン産生に対する抑制効果を検討した。その結果、Cinnamaldehyde による抗炎症作用が明らかとなった。また、その作用には TRPA1 チャンネルが関与している可能性が示された。

(3) *In vivo* における歯周組織破壊の抑制作用の評価

歯周病モデルマウスへの Cinnamaldehyde の経口投与により歯槽骨吸収が有意に抑制された。以上の結果より、新規の歯周病医薬としての Cinnamaldehyde 応用の可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Aoki-Nonaka Y, Matsugishi A, Lwin HY, Takahashi N, Tabeta K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Nutritional Supplements and Periodontal Disease Prevention -Current Understanding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Oral Health Rep	6. 最初と最後の頁 154-164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s40496-020-00261-7	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 Aoki Nonaka Yukari, Tabeta Koichi, Yokoji Mai, Matsugishi Aoi, Matsuda Yumi, Takahashi Naoki, Sulijaya Benso, Domon Hisanori, Terao Yutaka, Taniguchi Masayuki, Yamazaki Kazuhisa	4. 巻 90(10)
2. 論文標題 A peptide derived from rice inhibits alveolar bone resorption via suppression of inflammatory cytokine production	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 1160-1169
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/JPER.18-0630	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野中 由香莉、多部田 康一、横地 麻衣、松岸 葵、山崎 和久
2. 発表標題 ワサビ、シナモン由来成分による歯周病原細菌に対する抗菌作用および抗炎症作用の検討
3. 学会等名 第148回春季日本歯科保存学会学術大会
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----

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