

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18500

研究課題名(和文) 糖尿病を伴った慢性歯周炎へのレスベラトロールに着目した創薬プラットフォームの構築

研究課題名(英文) The effect of resveratrol in mice periodontitis model

研究代表者

池田 恵莉 (Ikeda, Eri)

大阪大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：40822565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：レスベラトロール(RSV)はポリフェノール的一种で、多くの健康促進作用が知られている。本研究では、歯周炎モデルマウスの歯周局所のTh細胞組成に対するRSVの効果を明らかにすることを目的として実験を行った。BALB/C野生型マウスに歯周炎を誘発し、RSV2量体(10mg/kg 体重当たり)を腹腔内注射した(RSV群)。対照群にはPBSを投与した(PBS群)。7日後に頸部リンパ節よりリンパ球を分離し、フローサイトメトリーにより解析を行ったが、Th細胞(CD4+細胞)中のTh17細胞の割合には差がみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レスベラトロールは抗酸化物質であり、抗炎症作用も有するポリフェノールである。レスベラトロールが歯周炎モデルマウスにおいて口腔免疫に与える影響を検討することで、レスベラトロールが炎症を緩和するメカニズム解明の一端になったと考えている。

研究成果の概要(英文)：The antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol have been reported previously. Particularly, monomeric trans-resveratrol has been demonstrated to produce positive effects in various pathological processes. We reported previously that resveratrol dimer-rich melinjo extract, among others, caused bone healing, decreased local oxidative damage, and activated antioxidant nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathways in a mouse model of experimentally induced periodontitis (EP). EP was induced experimentally in mice by placement of a 9-0 silk ligature around the left second molar. Mice received 10 mg/kg of resveratrol dimer intraperitoneally on day 0 and 3 after induction of EP. We couldn't find any difference of helper T cell compositions in cervical lymph nodes.

研究分野：歯周病学

キーワード：レスベラトロール

1. 研究開始当初の背景

歯周炎は歯の喪失の主原因となる慢性炎症性疾患である。さらには、近年全身疾患との関連が報告されるようになり、特に糖尿病や心血管疾患などの増悪に関与していることが疫学的調査からも示唆されている。適切なメンテナンスにより予防できることから、生活習慣病としての側面も有している。口腔に存在する歯周病原細菌が誘発する過剰な免疫応答によって、宿主の骨や粘膜組織が破壊されると考えられているが、現在において、歯周病原細菌を機械的に除去する以外に、予防法が存在しない。

ヘルパーT (Th) 細胞は免疫機能において、他の免疫細胞を活性化するメディエーターとして重要な役割を担っている。縫合糸を臼歯に結紮することにより炎症誘発した歯周炎モデルマウスでは、歯周組織において、炎症に関与する Th17 が集積すること、さらに制御性T細胞 (Treg) が減少することが知られている。レスベラトロール (RSV) はポ赤ワインやピーナッツに含まれるリフェノールの一種で、種々の健康促進作用が知られている。中でも、長寿遺伝子 SIRT1 を活性化させる作用が 2016 年に Nature 誌に報告されたことで注目を集めている。我々の先行研究でも、歯周炎モデルマウスにおいて、RSV が歯槽骨の吸収抑制や炎症性サイトカイン発現を減少させることを報告した。さらに、Nrf2 ノックアウトマウスを使った実験より、抗酸化経路を司る Nrf2-Keap1 経路において、活性酸素に応答して生体防御遺伝子を誘導する転写因子 Nrf2 が、RSV の抗炎症作用発揮に重要であることが明らかとなった。

2. 研究の目的

本研究では、RSV の歯周組織の治癒作用に、Th 細胞が関与しているのではないかと考え、歯周炎モデルマウスの歯周局所の Th 細胞組成に対する RSV の効果を明らかにすることを目的として実験を行った。

3. 研究の方法

BALB/C 野生型マウスをランダムに 3 群に分け、うち 2 群のマウスに、9-0 絹縫合糸を上顎両側第二臼歯の歯肉溝に結紮し、結紮糸周囲に 1 µg の LPS (1 µl) を塗布して炎症を誘発した。結紮日及びその 3 日後におよそ 200 µg の RSV2 量体 (10 mg/kg 体重当たり) を腹腔内注射した (RSV 群)。対照群には PBS を投与した (PBS 群)。非結紮・非注射のマウスをコントロール群とした。7 日後に頸部リンパ節よりリンパ球を分離し、フローサイトメトリーにより解析を行った。

4．研究成果

分離された総白血球数は3群全てで差がみられなかった。Th細胞（CD4+細胞）中のTh17細胞の割合も3群で差がみられなかった。CD4+細胞中のTh1細胞の割合はコントロール群よりRSV群とPPS群は減少しており、RSV群の方がPBS群より減少傾向が強かった。

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 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Eri Ikeda, Daiki Tanaka, Michael Glogauer, Howard C Tenenbaum, Yuichi Ikeda	4. 巻 22
2. 論文標題 Healing effects of monomer and dimer resveratrol in a mouse periodontitis model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC oral health	6. 最初と最後の頁 460
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12903-022-02499-2	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 Keeratika Wongtim, Eri Ikeda, Tatsukuni Ohno, Shigenori Nagai, Shigeru Okuhara, Keitetsu Kure, Miyuki Azuma	4. 巻 93
2. 論文標題 Overexpression of PD L1 in gingival basal keratinocytes reduces periodontal inflammation in a ligature induced periodontitis model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 146-155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/JPER.21-0017	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 池田 恵莉, 永井 重徳, 石原 和幸, 池田 裕一, 東 みゆき.
2. 発表標題 重度歯周炎患者歯周ブランク構成異常細菌の同定と培養頻出菌投与によるマウス腸炎への影響(Frequently detectable severe human periodontitis bacteria cause gut immunity in a mouse model).
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022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
---------	---------