

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2013

課題番号：21390556

研究課題名(和文) 歯周医学と不老医学の融合を目指す基盤研究

研究課題名(英文) Basic study to unify periodontal medicine and anti-aging medicine

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) 12,200,000円、(間接経費) 3,660,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病は口腔局所の感染症としてのみでなく、重症化した場合生体に炎症反応を惹起し、耐糖能異常や虚血性心疾患のリスクを亢進することが示唆されている。したがってその機序の解明は健康長寿の達成に寄与する。申請者らは、歯周病で活性化された炎症細胞が内臓脂肪組織へ浸潤することで、炎症反応を拡大し、脂質代謝に影響を及ぼすこと、耐糖能異常を惹起すること、を明らかにした。歯周病治療は歯を保存するという目的のみでなく、健康長寿の面からも重要である。

研究成果の概要(英文)：Periodontal disease is not merely a local infectious disease, but also a low-grade inflammatory disease for the host which may greatly influence glucose tolerance as well as cardiovascular risk. Therefore, our understanding the mechanisms behind this phenomenon at molecular basis is important to establish healthy longevity. Here, we found activated immune cells by periodontal infection migrated into adipose tissues, interacted with adipocytes, thereby enhancing immune responses as well as influencing lipid and glucose metabolism. It is strongly indicated that the purpose of periodontal treatment is not only to avoid tooth extraction, but also to achieve healthy longevity.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療系歯学

キーワード：歯周病 軽微な慢性炎症 脂肪組織 炎症細胞 耐糖能異常 虚血性心疾患リスク

1. 研究開始当初の背景

近年、重度歯周病は、成人において歯の喪失の原因の第一位を占める口腔内局所の感染性疾患としてのみでなく、生体にとって軽微な慢性炎症を惹起する慢性炎症性疾患としてとらえられるようになった。また、軽微な慢性炎症は、インスリン感受性の低下による耐糖能異常の亢進、動脈硬化性疾患の進行促進に伴う、虚血性心疾患や慢性腎症のリスクの亢進等、従来糖代謝や脂質代謝などが関与する疾患群とされてきた一連の生活習慣病の発症と進行に重大な影響を及ぼす病態であると、認識されるようになった。以上から、歯周病による軽微な慢性炎症が耐糖能異常亢進や虚血性心疾患リスクの亢進を促進し、結果的に加齢を促進する可能性が考えられる。しかしながら、元来口腔局所の感染症である歯周病による局所の炎症反応がいかなる機序で全身性に増幅されるのかについては、十分に解明されていない。従って、この分子基盤を詳細に解明することは、歯周医学と不老医学をリンクさせる基盤を構築する重要な課題となる。

歯周炎による軽微な慢性炎症は末梢の炎症マーカーである高感度 c-反応性蛋白 (CRP) の上昇によって裏付けられる。CRP は一般に肝細胞が炎症性サイトカイン Interleukin- 6 (IL-6) 刺激により産生することが明らかにされている。申請者らは、これまで LPS 刺激マクロファージと共培養した脂肪細胞は単独培養時に比べ実に 100 倍以上もの多量の IL-6 を産生すること (Yamashita A et al., Obesity, 2007)。この条件下で培養した脂肪細胞は炎症反応の亢進、インスリン抵抗性、動脈硬化の促進、に関与するとされる一連の遺伝子群の著しい発現上昇 (Yamashita A et al., Int J Obese, 2008) が観察されることから、脂肪組織に浸潤した活性化マクロファージが炎症反応の増幅に重要な役割を果たし、内臓脂肪組織で炎症反応が増幅されることで歯周病による影響がもたらされるのではないかと仮説を設けた。実際問題、脂肪組織で多量に産生された IL-6 は門脈経路で肝臓に直接流入するため、CRP が肝臓で産生されると予想される。また、脂肪組織や肝細胞はインスリン刺激で糖の取り込みに関与する重要な組織、あるいは臓器である。すなわち、門脈域で炎症反応が増幅すると仮定するとすべての現象が容易に説明できる。

本研究は、以上の背景から歯周病による炎症反応の増幅、インスリン抵抗性、虚血性心疾患リスクの亢進は、歯周炎によって活性化されたマクロファージが脂肪組織へ浸潤することで脂肪細胞との相互作用 (脂肪細胞マクロファージ相互作用) の結果もたらされる、との申請者らの仮説を、主として、虚血性心疾患リスク、耐糖能異常の側面から解明しようとするものである。

2. 研究の目的

歯周医学と不老医学をリンクする重要な分子基盤として、脂肪細胞マクロファージ相互作用に注目し、

本細胞間相互作用によって虚血性心疾患リスクが亢進するのか、するとすればその詳細なメカニズムは何か、

全身の炎症反応が本細胞間相互作用によって亢進するか否か、生体においてもそのような効果が検証されるのか否か、

耐糖能異常が実際にヒトにおいて惹起されるのか否か、またそうであれば治療介入によって耐糖能が改善するのかどうか、

の主として 3 点に焦点を絞り検討を行った。

3. 研究の方法

脂肪細胞マクロファージ相互作用による虚血性心疾患リスクの亢進

1) 歯周組織破壊と虚血性心疾患リスク亢進の関連性についての疫学研究

162 名 (男性 56 名、女性 106 名; 平均年齢 66.43 ± 6.25) の健診受診者を対象に、地域の取り組みとして歯周病健診を組み込み、希望する被験者に対してパノラマレントゲン写真を撮影、歯周組織破壊の程度 (骨吸収) と代謝パラメータとの関連性を検証した。

2) 歯周病と虚血性心疾患リスク亢進を関連付ける分子基盤の解明

上記、1) で相関のみられた脂質パラメータと歯周感染との関連性を脂肪細胞マクロファージ相互作用の観点から説明できるか否かについて、in vitro における検証を行った。

脂肪細胞マクロファージ相互作用による全身性の炎症反応亢進機構の検証

脂肪組織への活性化マクロファージの浸潤によって、局所の炎症のみでなく全身性に炎症反応が亢進するか否かを検証することは、歯周医学の分子基盤を確立する上で必須の課題である。そこで、脂肪組織へのマクロファージの浸潤を確認したうえで、影響を受けて発現が増加する遺伝子群のうち、マクロファージ浸潤、脂肪分解やインスリン抵抗性、炎症反応の持続・活性化等に関与する分子群に着目し、実際に蛋白レベルで産生量が増加するか否か、マウスモデルを用いた in vivo においてもその効果が検証されるか否かについて、検討を行った。

耐糖能異常と歯周病の関連性の疫学研究からの解明、ならびにその関連性を裏付ける病態としての解析

上記により脂肪細胞マクロファージ相互作用が歯周医学の分子基盤を考察する上で重要な概念となり得ることが判明した。脂肪組織はインスリンにตอบสนองして糖取り込みを行う重要な臓器であり、事実脂肪組織が全く存在しない脂肪萎縮症では重篤なインスリン抵抗性および糖尿病が惹起されることが知られている。となれば、歯周病との関

連において、脂肪組織の炎症で耐糖能が障害を受け、炎症の軽減に伴って改善するはずである。そこで、この関連性について検討を行う目的でヒトを対象とした疫学介入研究を行うとともに、どのような病態を示す被験者層で脂肪細胞 マクロファージ相互作用による影響を受け、炎症反応が惹起され、耐糖能異常に影響が出るのかについて解析した。本検討は広島県歯科医師会、広島県糖尿病対策推進本部との共同研究で行ったことからヒロシマスタディと命名した。被験者群を全身性の炎症の程度と治療の有無、治療群においてはその方法によって6群に群分けし、歯周治療介入による炎症マーカーの変化、糖代謝マーカーの変化を観察し、歯周病によって耐糖能異常が惹起されるか否か、その場合どのような病態を示す患者層で明らかな異常が惹起されるのかについての検討を行った。

4. 研究成果

歯周病の重症度と虚血性心疾患リスクの関連性に関する検討

1) 疫学研究成果

歯周組織破壊の程度をより客観的に解明する目的で、パノラマ X 線写真上で計測する骨吸収度を歯周病の重症度を示す指標として検討した。その結果、骨吸収度は、脂質パラメータのうち、中性脂肪 (TG) と有意な正の相関を示すことを明らかにした。この関連性は被験者群の体格指数 (BMI) を 21.5 - 27.0 kg/m² に限定した群 (mid-range BMI 群) で、より強いものとなった。一般に体格指数やウェスト周囲径の上昇は TG レベルの上昇と相関するため、全被験者群と mid-range BMI 群で BMI やウェスト周囲径が血中 TG レベルと相関するかどうかについて、解析した。その結果、全被験者を対象とした場合、TG はウェスト周囲径や BMI と相関するものの、mid-range BMI 群では相関していなかった。念のため、骨吸収と BMI やウェスト周囲径の関連性も検討したが、相関は見られなかった。とりわけ、mid-range BMI 群では trend も観察されなかった。以上から、TG が歯周病の重症度と関連すること、とりわけ日本人の大部分を占める mid-range BMI において、その相関がより強いことを明らかにした。

2) 歯周病の重症度と TG 上昇の機序の解明

一般に TG は脂肪分解によって遊離脂肪酸とともに遊離される。さらに遊離脂肪酸は肝臓に取り込まれ、TG に再合成される。さらに、炎症性サイトカインとして知られる腫瘍壊死因子 (TNF- α) は脂肪分解を促進することが報告されている。そこで LPS 刺激マクロファージと共培養した際の脂肪細胞培養系で TG の遊離が促進されるか否かについての検討を行った。その結果、TG 遊離は LPS の濃度依存性に上昇することを明らかにした。さらにその促進効果は TNF- α の中和抗体添加によって抑制されたことから、この脂肪分解効果にマクロファージ由来 TNF- α が重要な

役割を果たしていることを明らかにした。TNF- α は lipolysis に関与するほか、インスリン抵抗性を惹起する代表的なサイトカインとして知られている。歯周炎による耐糖能異常もこの機序で惹起される可能性が強く示唆された。

以上の一連の検討から、歯周病の重症化に伴って中性脂肪が上昇し虚血性心疾患リスクが亢進すること、その分子基盤として活性化マクロファージと脂肪細胞間の相互作用が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

脂肪細胞 マクロファージ相互作用による全身性の炎症反応亢進機構の検証

1) ヒト脂肪組織におけるマクロファージ浸潤の確認

ヒト剖検例における内臓脂肪組織で CD68 陽性マクロファージが多量に浸潤していることを免疫組織学的観察によって確認した。

2) 脂肪細胞 マクロファージ相互作用の output 効果の確認

申請者らの過去の研究で LPS 刺激マクロファージと共培養した脂肪細胞で炎症細胞の遊走や炎症反応の持続・亢進に關する多くの分子の遺伝子発現が著明に亢進することを明らかにした (Yamashita A et al., Int J Obese, 2008)。本研究では、そのうち、CRP と並んで感度の高いとされる炎症マーカー serum amyloid A (SAA) 蛋白、LPS シグナル伝達の補助分子として重要な LPS 結合蛋白 (LBP) ならびに単球/マクロファージ系細胞の遊走に關するケモカイン RANTES に注目して、全身性にこれらの濃度が上昇するか否かについての検証を行った。その結果、SAA では LPS 刺激なしの共培養系においてもある程度産生されているものの、LPS 刺激によってその産生性が有意に亢進することを確認した。脂肪細胞、マクロファージ各々の単独培養系では主にその産生は脂肪細胞培養系で観察されたことから、SAA の主な産生源は脂肪細胞であると考えられた。一方、LBP に関しては LPS 無刺激の状況下においてはその産生はほとんど観察されず、LPS 刺激共培養系でその産生が著しく上昇した。単独培養系では脂肪細胞において LPS 刺激下でその産生が若干上昇したことから、主な産生源はやはり脂肪細胞であると考えられた。さらに同様に LPS シグナルの補助分子として知られる CD14 分子のうち、膜状の CD14 が shedding を受けて遊離した可溶性の CD14 (sCD14) についても測定を試みたところ、共培養 24 時間後の LPS 刺激群において sCD14 分子の濃度上昇が観察された。最後に RANTES 産生についての検討を行った。RANTES 産生性についても LBP 類似の結果であり、LPS 無刺激の状況下においてはその産生はほとんど観察されず、LPS 刺激共培養系でその産生が著しく上昇した。ただし、RANTES に関しては

LPS 刺激脂肪細胞、マクロファージともに単独培養系において同程度の RANTES を産生したことから、両細胞がその産生源であると考えられた。以上の結果を受けて、実際にこのような現象が *in vivo* において全身性に観察されるか否かについての検討を、マウスモデルを用いて行った。一般に肥満モデルとして、遺伝性肥満マウスモデルとしてはレプチン遺伝子欠損による *ob/ob* マウス (B6.V-Lepob/J) が、環境要因による肥満惹起モデルとしては高脂肪食負荷モデルマウス (C57BL/6J) がしばしば用いられることから、本実験においても 2 系統のマウスモデルを用いた検討を行った。両マウスともに 11 週齢のものを実験に用いた。一般に *ob/ob* マウスの 11 週齢付近の体重は約 50 グラムであることから、本マウスおよびそのコントロール (*ob/-*) に対しては尾静脈から濃度が 1ng/ml/g となるよう 50ng の LPS を、高脂肪食負荷マウスでは体重が 30 グラム付近であることから 30ng の LPS を注入し、注入後 1、2、4 日後の血中 LBP、SAA、および RANTES 濃度を測定した。その結果、LPS 注入 1 日後でこれらすべての血中濃度が肥満マウスモデルにおいて非肥満マウスに比べ有意に上昇することを確認した。SAA に関しては *ob/ob* マウスにおいてその効果は 2 日目まで持続していた。本検討に用いたマウスモデルの違いは肥満によって惹起される脂肪組織の肥大化の程度が主なものであることから、炎症脂肪組織がこれら分子群の主な産生源であると考えられた。

以上から、脂肪細胞 マクロファージ相互作用による効果は全身性に増幅され、血中炎症関連分子の濃度上昇として検出できる程度にまで炎症反応を増幅させることを、明らかにした。本検討における成果をスキームとして図に示す。

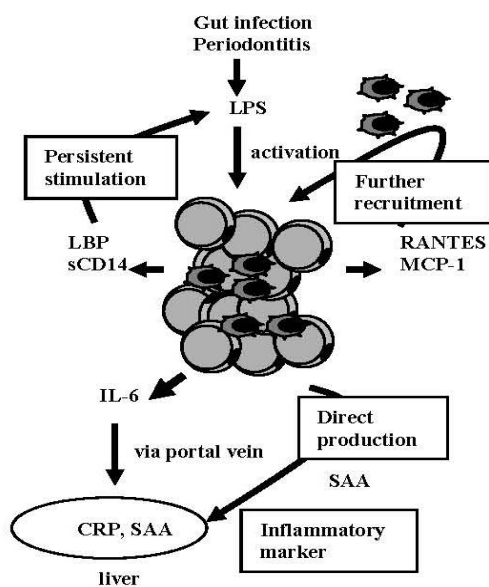


図 脂肪細胞 マクロファージ相互作用に

よる炎症反応の増幅

LPS 等で活性化されたマクロファージは RANTES や MCP-1 によって誘導され脂肪組織へ浸潤する。脂肪細胞との相互作用で RANTES などはさらに高産生され、さらなるマクロファージの浸潤を促進する。LBP や sCD14 は LPS 刺激を強化し、炎症の持続・拡大に関与する。SAA は脂肪組織から直接的に産生され脂肪分解を誘発し、遊離脂肪酸の濃度上昇を招くことでインスリン抵抗性を亢進する。一方、多量に産生された IL-6 は門脈経路で肝臓に流入し、CRP を産生させるとともに、肝臓は炎症刺激によって肝由来 SAA も産生する。こうして軽微な慢性炎症が全身性に持続する。

歯周治療介入による耐糖能異常の改善効果の確認と脂肪細胞 マクロファージ相互作用の耐糖能異常への関与に関する考察

歯周治療の影響を詳細に検討するため、被験者群を A: 歯周病を有しなおかつ全身性の炎症マーカー (高感度 CRP) が 500ng/ml 以上に上昇している被験者 (2 型糖尿病) に対し、スケーリング・ルートプレーニングに加え局所の抗菌療法を併用して治療を行った群、B: 同様の病態を示す被験者に対してスケーリング・ルートプレーニングのみを行った群、C: 歯周病は重度であるが炎症マーカーが低値 (500ng/ml 以下) である被験者に局所抗菌療法とスケーリング・ルートプレーニングを施した群、D: 炎症マーカーは同様に低値を示す被験者にスケーリング、ルートプレーニングのみを施した群、E: 歯周病を有し炎症マーカーも亢進しており歯科受診を勧めたが受診せず糖尿病の治療にも変更がなかったコントロール群、F: 同様に歯科未受診であるが炎症マーカーが低値であった群、の 6 群に分け、歯周治療の効果を検討した。尚、炎症の存在の有無は、日本歯周病学会ペリオドンタルメディスン委員会の推奨に従って 500ng/ml 以上を中等度炎症保有者、以下を炎症なしとして群別した。結果、歯周病治療でヘモグロビン A1c (HbA1c) が改善したのは、初診時に炎症マーカーが上昇していた A 群と B 群のみであった。これらの被験者群では治療によって炎症マーカー (CRP) も有意に低下したことから、HbA1c の改善は炎症の改善を介したものであると考えられた。炎症マーカーや HbA1c の改善の度合いを詳細に観察したところ、抗菌剤を併用した A 群の方が B 群よりもより CRP も HbA1c もより改善することを明らかにした。そこで、HbA1c の改善効果を多群間で比較したところ、有意な改善を示した群は、受診時点で炎症マーカーが上昇している被験者に対して、従来のコンベンショナルなスケーリング・ルートプレーニングに加え抗菌療法を併用した A 群のみであった。さらに、HbA1c の改善効果に影響を及ぼす因子についてロジスティック解析を

試みたところ、開始時点の炎症マーカー（CRP）抗菌剤を併用した歯周治療、の2項目が HbA1c の低下に影響を及ぼし得る重要な要因であることを明らかにした。すなわち、歯周病によって全身性に炎症が惹起されている2型糖尿病に対して、抗菌剤を併用したより炎症を軽減させるような歯周治療が耐糖能の改善に有効であることを示した。逆の言い方をすれば、重度歯周病を放置することで炎症の持続を介して重度肥満類似の病態が惹起され、耐糖能異常がさらに悪化する可能性が考えられた。実際に、臨床的には類似の歯周病を有している被験者であっても、炎症マーカーが上昇している被験者群と炎症マーカー低値の被験者群と比較したところ、わずかではあるが統計学的に有意に炎症マーカー上昇群で体格指数が高値を示すことが確認できた。すなわち、歯周病による炎症反応の亢進に脂肪組織が重要な役割を担っていること、そこに浸潤した炎症細胞との相互作用で炎症反応の亢進をもたらされた結果、耐糖能異常が惹起され、治療で改善することを明らかにした。

以上から、**重度歯周病は脂肪細胞 マクロファージ相互作用を介して炎症反応を惹起し、生体の老化促進に関与すること、すなわち口腔局所の感染性疾患である歯周病は重症化した場合歯の喪失に代表されるような口腔組織の加齢促進のみに関与するのではなく、生体の加齢現象そのものを促進することを明らかにした。**

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 15 件)

Munenaga Y, The Hiroshima Study Group, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F. Improvement of glycosylated 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. doi: 10.1016/j.diabres.2013.01.028.

Nakatsu Y, Otani Y, Sakoda H, Zhang J, Guo Y, Okubo H, Kushiyama A, Fujishiro M, Kikuchi T, Fukushima T, Ohno H, Tsuchiya Y, Kamata H, Nagamachi A, Inaba T, Nishimura F, Katagiri H, Takahashi SI, Kurihara H, Uchida T, Asano T. Role of Pin1 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis in a rodent model. *J Biol Chem*, 287:44526-44535, 2012. doi: 10.1074/jbc.M112.397133.

Kumamoto S, Kushiyama A, Nakatsu Y, Sakoda H, Fujishiro M, Iwashita M, Ohno H, Zhang J, Guo Y, Aburatani H, Kamata H, Nishimura F, Asano T. Angiotensin receptor 1 blocker valsartan normalizes gene expression profiles of 3T3-L1 adipocytes altered by

co-culture with LPS-treated RAW264.7 macrophages. *Obese Res Clin Pract*, 6: e263-346. doi: 10.1016/j.orcp.2012.05.005.263-346, 2012.

Nagayasu S, Suzuki S, Yamashita A, Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, Nin K, Watanabe N, Nagasaka S, Yabe D, Nishimura F. Smoking and adipose tissue inflammation suppress leptin expression in Japanese obese males: Potential mechanism of resistance to weight loss among Japanese obese smokers. *Tob Induc Dis*, 10:3. doi: 10.1186/1617-9625-10-3, 2012.

Watanabe N, Fukushima M, Taniguchi A, Okumura T, Nomura Y, Nishimura F, Aoyama S, Yabe D, Izumi Y, Otsubo R, Nakai Y, Nagasaka S. Smoking, white blood cell counts, and TNF system activity in Japanese male subjects with normal glucose tolerance. *Tob Induc Dis*, 9(1):12. doi: 10.1186/1617-9625-9-12, 2011.

Kushiyama A, Okubo H, Sakoda H, Kikuchi T, Fujishiro M, Sato H, Kushiyama S, Iwashita M, Nishimura F, Fukushima T, Nakatsu Y, Kamata H, Kawazu S, Higashi Y, Kurihara H, Asano T. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32:291-298, 2012. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.234559.

Iwashita M, Sakoda H, Kushiyama A, Fujishiro M, Ohno H, Nakatsu Y, Fukushima T, Kumamoto S, Tsuchiya Y, Kikuchi T, Kurihara H, Akazawa H, Komuro I, Kamata H, Nishimura F, Asano T. Valsartan, independently of AT1 receptor or PPAR γ , suppresses LPS-induced macrophage activation and improves insulin resistance in co-cultured adipocytes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*, 302:E286-296, 2012. doi: 10.1152/ajpendo.00324.2011.

Nakatsu Y, Sakoda H, Kushiyama A, Zhang J, Ono H, Fujishiro M, Kikuchi T, Fukushima T, Yoneda M, Ohno H, Horike N, Kanna M, Tsuchiya Y, Kamata H, Nishimura F, Isobe T, Ogihara T, Katagiri H, Oka Y, Takahashi SI, Kurihara H, Uchida T, Asano T. Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase NIMA-interacting 1 associates with IRS-1 and enhances insulin actions and adipogenesis. *J Biol Chem*, 286:20812-20822, 2011. doi: 10.1074/jbc.M110.206904.

Ohno H, Nakatsu Y, Sakoda H, Kushiyama A, Ono H, Fujishiro M, Otani Y, Okubo H, Yoneda M, Fukushima T, Kamata H, Nishimura F, Kurihara H, Katagiri H, Oka Y, Asano T. 4F2hc stabilizes GLUT1 protein and increases glucose transport activity. *Am J Physiol-Cell Physiol*, 300:C1047-1054, 2011. doi: 10.1152/ajpcell.00416.2010.

Nakarai H, Yamashita A, Nagayasu S, Iwashita M, Kumamoto S, Ohyama H, Hata M, Soga Y, Kushiyama A, Asano T, Abiko Y, Nishimura F. Adipocyte-macrophage interaction may mediate

LPS-induced low-grade inflammation: potential link with metabolic complications. *Innate Immunity*, 18: 164-170, 2012. doi: 10.1177/1753425910393370.

Nakatsu Y, Sakoda H, Kushiyama A, Ono H, Fujishiro M, Horike N, Yoneda M, Ohno H, Kamata H, Tahara H, Isobe T, Nishimura F, Katagiri H, Oka Y, Fukushima T, Takahashi SI, Kurihara H, Uchida T, Asano T. Pin1 associates with and induces translocation of CRTC2 to the cytosol, thereby suppressing CRE transcriptional activity. *J Biol Chem*, 285:33018-33027, 2010. doi: 10.1074/jbc.M110.137836.

Nakarai H, Yamashita A, Takagi M, Adachi M, Sugiyama M, Noda H, Katano M, Yamakawa R, Nakayama K, Takumiya H, Nakai Y, Taniguchi A, Nishimura F. Periodontal disease and hyper-triglyceridemia in Japanese subjects : potential association with enhanced lipolysis. *Metabolism*, 60:823-829, 2011. doi: 10.1016/j.metabol.2010.07.034.

Yoneda M, Guo Y, Ono H, Nakatsu Y, Zhang J, Cui XL, Iwashita M, Kumamoto S, Tsuchiya Y, Sakoda H, Fujishiro M, Kushiyama A, Koketsu Y, Kikuchi T, Kamata H, Nishimura F, Asano T. Decreased SIRT1 expression and LKB1 phosphorylation occur with long-term high-fat diet feeding, in addition to AMPK phosphorylation impairment in the early phase. *Obese Res Clin Pract*, 4:e201-e207, 2010. doi: 10.1016/j.orcp.2010.02.002.

Cui X, Kushiyama A, Yoneda M, Nakatsu Y, Guo Y, Zhang J, Ono H, Kanna M, Sakoda H, Ono H, Kikuchi T, Fujishiro M, Shiomi M, Kamata H, Kurihara H, Kikuchi M, Kawazu S, Nishimura F, Asano T. Macrophage foam cell formation is augmented in serum from patients with diabetic angiopathy. *Diabetes Res Clin Pract*, 87:57-63, 2010. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.011.

Nishimura F, Arakawa M, Goto M. Periodontal conditions in Werner syndrome. *J Periodontol*, 81: 3, 2010. doi: 10.1902/jop.2009.090461.

〔学会発表〕シンポジウム・招待講演（計6件）

西村英紀. 歯周病と糖尿病の関連性からひもとく Oral-Systemic Medicine の分子基盤(日本学術会議シンポジウム 高齢社会における Oral-systemic medicine)第55回歯科基礎医学学会学術大会・総会, 2013年9月21日, 岡山
西村英紀. 歯周病と糖尿病の関連性からひもとく Oral-Systemic Medicine の分子基盤(ワークショップ 11 口腔内炎症性疾患と全身の連関:Oral-Systemic Medicine の新たな展開)第102回日本病理学会総会, 2013年6月7日, 札幌

Nishimura F. The periodontal host response with type 2 diabetes. 東京医科歯科大学第8回

グローバルCOE国際シンポジウム Molecular Science in Oral-Systemic Medicine-Winter Seminar-. Feb 3-4, 2013, Tokyo.

Nishimura F. Key note lecture - Periodontal Disease: More than sixth complication of diabetes mellitus. (in Symposium “Diabetes and Periodontal Disease”). 9th IDF-WPR Congress 4th AASD Scientific Meeting, November 25, 2012, Kyoto

Nishimura F. New therapeutic concept against severe periodontitis in type 2 diabetic subjects. Lunch & Learning 32, 90th General Session of International Association for Dental Research, June 20-23, 2012, Iguacu Falls, Brazil.

Nishimura F. The periodontal host response with type 2 diabetes. 24th Indonesian Dentist Association Congress, April 1-2, 2011, Bali, Indonesia.

〔図書〕(計4件)

西村英紀. 糖尿病と歯周病. P. 104-106. 門脇孝、下村伊一郎 編 「代謝・内分泌疾患診療 最新ガイドライン」, 総合医学社, 2012 (共著)

西村英紀. 糖尿病の危険因子としての歯周病. P. 96-99. 日本糖尿病学会 編 「糖尿病の療養指導 2011」, 診断と治療社, 2011(共著)

西村英紀. VI. 糖尿病の治療-4 - 心血管リスク管理における糖尿病合併症治療 - 13 歯周病. P. 369-375. 門脇孝 総編集, 植木浩二郎、小田原雅人、佐倉宏、浜野久美子、松田昌文、森保道 編集「心血管リスクを防ぐ糖尿病診療ガイド」, 南山堂, 東京, 2011. (共著)

河野隆幸、西村英紀. 11. 糖尿病と歯周病. P. 127-134. 日本糖尿病学会 編集「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010」, 南光堂, 東京, 2010. (共著)

〔産業財産権〕

該当なし

6. 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

浅野 知一郎 (ASANO, Tomoichiro)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：70242063

安孫子 宜光 (ABIKO, Yoshimitsu)

日本大学・松戸歯学部・教授

研究者番号：70050086