The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	アディポネクチンが歯周組織構成細胞の細胞機能に与える影響
Author(s)	岩山, 智明; 柳田, 学; 村上, 伸也
Citation	大阪大学歯学雑誌. 2014, 59(1), p. 17-19
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/51566
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

阪大歯学誌　59(1)：17 ～ 20，2014

アディポネクチンが歯周組織構成細胞の細胞機能に与える影響

岩山　智明*，柳田　学*，村上　伸也*

（平成 26 年 7 月 28 日受付）

はじめに

これまでに為された多くの疫学研究から，歯周病と様々な全身状態・全身疾患との関連が明らかにされており，とりわけ糖尿病は歯周病との強い関連が示されている[1)]。近年，糖尿病が肥満を基礎病態としたメタボリック・シンドロームととらえられるようになり，歯周病と肥満の密接な関連性も示唆され，日本人において肥満が糖尿病と独立した歯周病のリスク因子となることが報告されている[2)]。しかしながら，歯周病と肥満の関連性を説明する細胞および分子生物学的機序についてはほとんど解明されていない。

近年の研究成果により，脂肪細胞は単に脂肪を貯蔵するだけにとどまらず，さまざまな生理活性物質・アディポカインを分泌する能力を有することが明らかにされている[3)]。そこでわれわれは，血中のアディポカインの中で最も高濃度に存在し，肥満や糖尿病によりその濃度が低下するアディポネクチンが歯周病の病態形成やその治癒に影響を与えているのではないかという仮説に基づき，アディポネクチンが歯肉線維芽細胞の炎症性サイトカイン発現および歯根膜細胞の硬組織形成細胞への分化に与える影響についての解析を行った。

歯周組織構成細胞におけるアディポネクチンおよびその受容体の発現

アディポネクチンが歯周組織に及ぼす影響を検討するにあたり，まず歯周組織構成細胞である，歯肉線維芽細胞と歯根膜細胞におけるアディポネクチンおよびその受容体 AdipoR1 および 2 の発現を検討した。その結果，各初代培養細胞において AdipoR1 および 2 の mRNA およびタンパク発現を認めた。しかしながら，これらの細胞においてアディポネクチンの発現は認めず，血中もしくは他の細胞由来のアディポネクチンにより上記細胞の機能が制御されている可能性が示唆された。

アディポネクチンが歯肉線維芽細胞の炎症性サイトカイン発現に及ぼす影響

歯肉線維芽細胞は歯周組織におけるコラーゲン代謝において重要な役割を演じているのみならず，各種炎症性サイトカインの放出等を介して積極的に歯周局所の炎症反応に関与していることが知られている[4)]。そこで，歯肉線維芽細胞の *in vitro* 培養系において，IL-1β を添加することにより惹起される炎症性サイトカインの発現が，アディポネクチンをさらに添加することによってどのような制御を受けるか検討を行った。その結果，アディポネクチンにて歯肉線維芽細胞を 18 時間前処理することにより，IL-1β 誘導性の IL-6 および IL-8 の mRNA 発現および培養上清中のタンパク分泌量が有意に抑制された。さらに RNAi を用いた AdipoR1 および 2 遺伝子ノックダウンおよび AdipoR1 特異的中和抗体処理による検討の結果，前述のアディポネクチンの抑制効果に，歯肉線維芽細胞上の AdipoR1 を介したシグナルが関与していることが示された。

＊　大阪大学大学院歯学研究科　口腔分子免疫制御学講座（口腔治療学教室）
本総説の一部内容は第 52 回日本歯周病学会秋季学術大会および第 53 回日本歯周病学会春季学術大会にて発表しました。本研究は JSPS 科研費 19592386，20390530，21592623，23593057，23249086 の助成を受けたものです。

アディポネクチンが歯根膜細胞の硬組織形成細胞への分化に及ぼす影響

歯根膜は骨芽細胞やセメント芽細胞等の様々な細胞への分化能を有する間葉系幹細胞の保管庫として機能していると考えられており，歯周組織の恒常性維持のみならず，同組織の創傷治癒や再生の過程においても中心的な役割を演じている[5]。事実，歯根膜細胞は石灰化誘導培地で長期培養することにより，石灰化物を分泌する硬組織形成細胞へと分化することが示されている。この培養系にアディポネクチンを添加したところ，石灰化の過程において重要な役割を演じる酵素であるアルカリフォスファターゼ mRNA 発現およびその活性が増加し，骨芽細胞分化に必須の遺伝子である *RUNX2* mRNA 発現も有意に増加することが明らかとなった。その結果，培養後期にはアリザリン染色によって検出される石灰化物の沈着がアディポネクチン添加群において有意に増加することも示された。以上の結果から，アディポネクチンは歯根膜細胞の硬組織形成細胞への分化を促進することが示唆された。

おわりに

世界中の肥満人口は増加の一途をたどっており，公衆衛生上の大きな問題となっている。肥満と歯周病の関係を説明できる細胞および分子生物学的機序については，未だ十分な科学的根拠の集積はなされていない。本研究において，歯周組織構成細胞の細胞機能に対するアディポネクチンの作用の一端が明らかとなった。最近になって，アディポネクチン欠損マウスに作製した実験的歯周病では，野生型に比べてより多くの炎症性細胞浸潤が認められ，同マウスにアディポネクチンを投与し続けることにより，炎症性細胞浸潤が抑制されることが報告されている[6]。これらの知見をもとに，肥満と歯周病を関連付けるアディポネクチンの生体内における役割については，以下のように考察される（図1）。健常者では脂肪細胞からアディポネクチンが産生され，血中や歯周組織局所においても正常濃度でのア

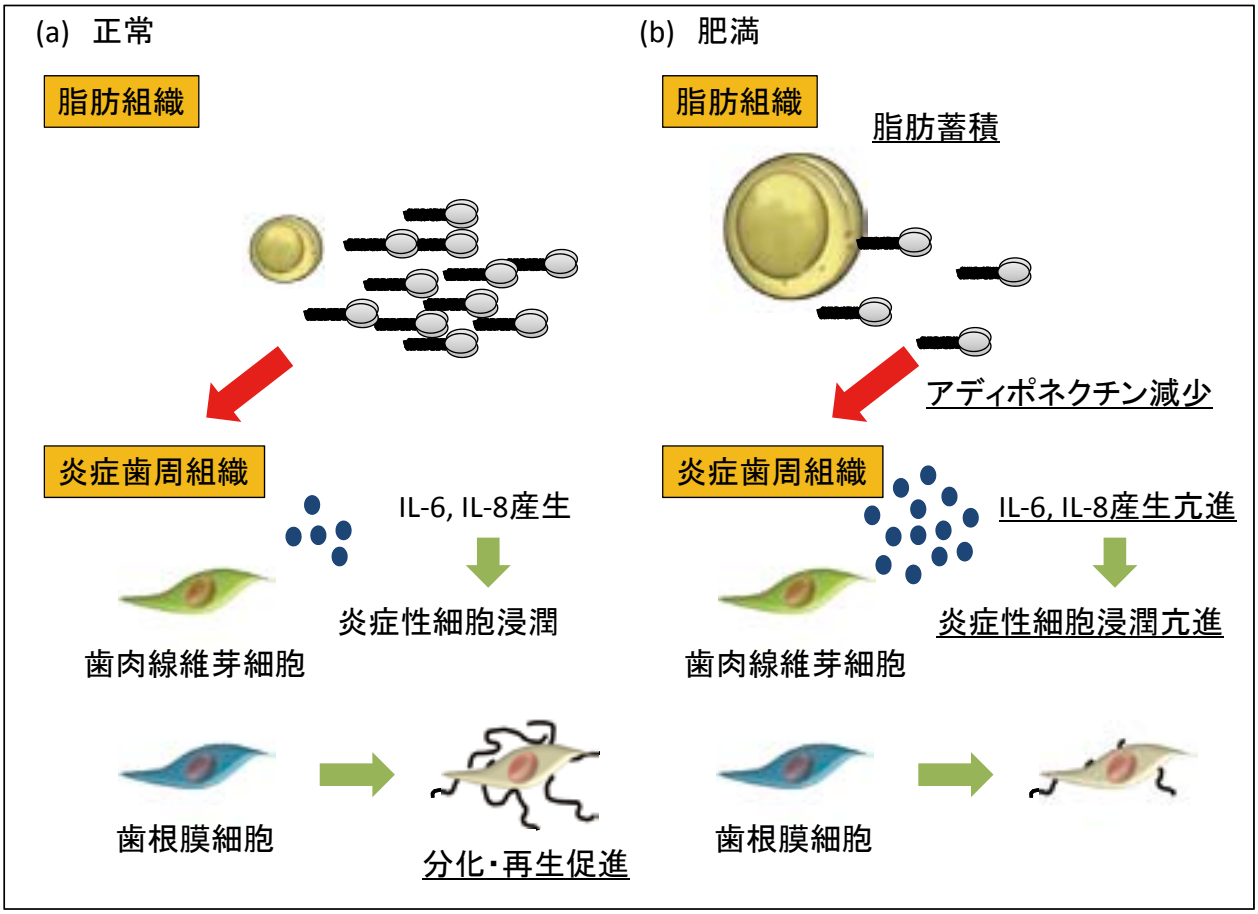

図1　肥満がアディポネクチンを介して歯周病に与える影響（仮説）

ディポネクチンが存在することで，外来刺激に対するAdipoR1を介した炎症抑制効果を有していると考えられる。しかしながら，肥満に陥り歯周組織局所においてもアディポネクチン濃度が減少すると，外来刺激に対する歯肉線維芽細胞の炎症性サイトカイン発現が増加しやすくなり，その結果として歯周組織の破壊も進行しやすくなると考えられる。また，破壊された歯周組織の治癒・再生過程において，アディポネクチンが正常濃度で存在する場合は歯周組織の創傷治癒や再生効果が期待されるが，アディポネクチンが歯周組織局所において減少すると，歯根膜細胞による歯周組織の創傷治癒や再生が相対的に期待しにくくなると考えられる。

今後のさらなる基礎研究の成果の集積により，歯周病と肥満の関連の分子機序が解明され，アディポネクチンが歯周病と肥満双方のリスクを判定する新規のマーカーとして用いられる可能性や，歯周外科治療時にアディポネクチンを局所投与することで投与部位の治癒・再生を促進する新規治療法の開発も期待される。

謝　辞

本研究の遂行にあたり，多大なる御協力と御助言を頂いた大阪大学大学院歯学研究科口腔治療学教室の教室員各位に厚く御礼申し上げます。

文　献

1）Khader, Y.S., Dauod, A.S., El-Qaderi, S.S., Alkafajei, A, and Batayha, W.Q.（2006）: Periodontal statusof diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications.* **20**, 59-68.

2）Saito, T., Shimazaki, Y. and Sakamoto, M.（1998）: Obesity and periodontitis. *N Engl J Med.*, **339**, 482-483.

3）Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., Ezaki, O., Akanuma, Y., Gavrilova, O.,Vinson, C., Reitman, M.L., Kagechika, H., Shudo, K., Yoda, M., Nakano, Y., Tobe, K., Nagai, R., Kimura, S., Tomita, M., Froguel, P. and Kadowaki, T.（2001）: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.*, **7**, 941-946.

4）Takada, H., Mihara, J., Morisaki, I. and Hamada, S.（1991）: Induction of interleukin-1 and-6 in human gingival fibroblast cultures stimulated with Bacteroides ipopolysaccharides. *Infect Immun.*, **59**, 295-301.

5）Beertsen, W., McCulloch, C.A. and Sodek, J.（1997）: The periodontal ligament: a unique, multifunctional connective tissue. *Periodontol 2000.*, **13**, 20-40.

6）Zhang, L., Meng, S., Tu, Q., Yu, L., Tang, Y., Dard, M.M., Kim, S.H., Valverde, P., Zhou, X. and Chen, J.（2014）: Adiponectin ameliorates experimental periodontitis in diet-induced obesity mice. *PLoS One*, **16**, e97824