

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20791619

研究課題名(和文) 内因性カンナビノイドを介する歯周病と動脈硬化性疾患の関連性

研究課題名(英文) The relationship between Arteriosclerotic disease and Periodontal disease via endocannabinoid

研究代表者

中島 結実子 (NAKAJIMA YUMIKO)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・医員

研究者番号：40433081

研究成果の概要(和文)：

本研究では、肥満の誘発性因子や炎症メディエーターである内因性カンナビノイド(アナンダマイド(AEA)、2-AG)を、動脈硬化性疾患と歯周病の関連性を評価する指標として着眼した。歯肉溝内のAEA、2-AGと、血中総コレステロール、トリグリセライド、AEA、2-AGと歯周病態との関連を検討した。いずれの項目においても歯周病態との有意な関連性は認められなかったが、歯周病態の悪化によりこれらの増加傾向を認めた。特に心疾患罹患患者では、その傾向が強かった。以上より歯周病において、歯周組織局所(歯肉溝)で内因性カンナビノイドが産生され、血流を介して全身の脂質代謝に影響を及ぼしていることが考えられる。

研究成果の概要(英文)：

In this study, we focus on endocannabinoid (anandamide(AEA), 2-AG) for an indicator of estimation of the relationship between Arteriosclerotic disease and Periodontal disease. We investigated the relationship between periodontal progression and AEA and 2-AG in periodontal pocket and total cholesterol, triglyceride, AEA and 2-AG in peripheral blood. None of significant relationship observed between periodontal progression and all of them. But they tend to increase proportionally with periodontal disease progression, especially in patient with heart disease. These results suggested that endocannabinoid are produced in periodontal pocket and these cannabinoid affect systemic metabolism via blood flow.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2006年度 | | | |
| 2007年度 | | | |
| 2008年度 | 800,000 | 240,000 | 1,040,000 |
| 2009年度 | 800,000 | 240,000 | 1,040,000 |
| 2010年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 総計 | 2,500,000 | 750,000 | 3,250,000 |

研究分野：歯周病学

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・内因性カンナビノイド

1. 研究開始当初の背景

近年わが国において動脈硬化性疾患の危険

性を高める複合的リスク症候群‘メタボリックシンドローム’が関心を集めている。一方、歯周病も生活習慣病のひとつとして数えられ、

心疾患や糖尿病、早期低体重児出産等の全身疾患を増悪・進行させる因子として重要視されている。しかしこれらの全身疾患と歯周病の関連性は疫学的に示される報告が多く科学的に評価された報告は少ない。

本研究では、肥満の誘発性因子や炎症メディエーターとして注目されている内因性カンナビノイド（アナンダマイド、2-AG）を、動脈硬化性疾患と歯周病の関連性を評価する指標として着目した。内因性カンナビノイドは脂肪細胞から産生され脳内のレセプターに作用し食欲を増進させる（Lichtman AH et al. *J Clin Invest.* 2005;115(5):p1298-305)。またその血中濃度と肥満度に正の相関が認められることや、肥満治療目的に投与されたカンナビノイドレセプターアンタゴニストは肥満の解消のみならず動脈硬化性疾患の改善効果も認めること（Despres JP et al. *N Engl J Med.* 2005;353(20):p2121-34）などが報告されている。また内因性カンナビノイドはLPSなどの侵害刺激によっても免疫細胞から産生され炎症の制御にも関与していることが多く報告されている（Jie Liu et al. *PNAS* 2006;103(36):p13345-50）。

申請者はこれまでに、（1）歯周病態においてアナンダマイドが産生されていること、（2）歯周組織にはカンナビノイドレセプターが存在し病態の悪化と共に発現が増加していること、（3）歯周組織細胞を用いた *in vitro* の実験結果からアナンダマイドはNF- κ Bの活性を抑制し炎症を制御する働きを示すことを報告している（Nakajima Y et al. *FEBS Letters* 2006 ; 580(2):p613-619）。

2. 研究の目的

歯周病罹患患者の歯周病態の程度と、動脈硬化性疾患の有無・内因性カンナビノイド濃度・量を解析し、内因性カンナビノイドが歯周疾患と動脈硬化性疾患との関連性を示す指標となりえるかを評価する。

3. 研究の方法

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院成人系歯科センター歯周病科に通院中の歯周病患者総計39名（男性22名・女性17名）より検体を採取し以下の分析を行った。

- （1）歯周病態と歯肉溝滲出液中の内因性カンナビノイドとしてアナンダマイド（AEA）2-AGの濃度および総量を測定した。
- （2）歯周病患者における治療前または治療中と歯周治療が終了しメンテナンスに移行した患者における血中総コレステロール（T-CHO）、トリグリセライド（TG）、AEA、2-AG濃度を測定した。

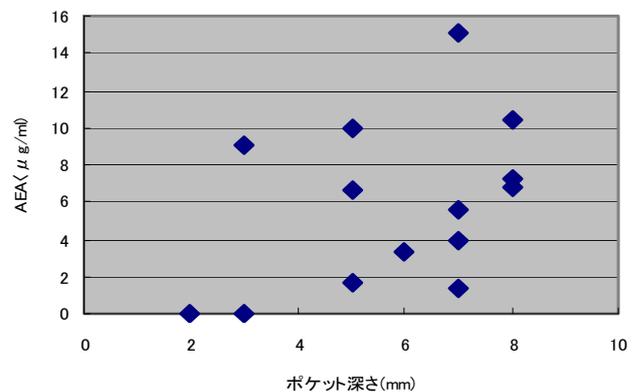
4. 研究成果

（1）歯周病態と歯肉溝滲出液中の内因性カンナビノイド濃度および総量について

被験者は、男性11名・女性11名で平均年齢は58.39±12.9歳であった。歯肉溝滲出液採取時期は、初診時8名（男性4名・女性4名）メンテナンス時14名（男性7名・女性7名）だった。総被験部位は38箇所。歯周病態は、ポケット深さ≤3mm 15箇所 ポケット深さ>4mm 23箇所 プロービング時の出血（+）28箇所（-）10箇所。ポケット深さの平均は5.02±2.15 mmであった。以上のサンプルからの結果を以下にまとめる。

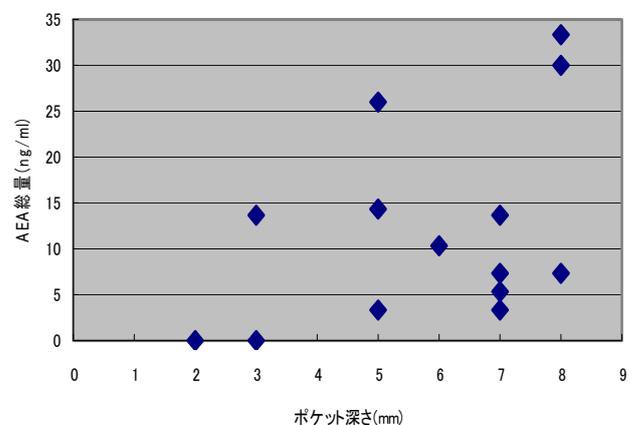
- ① アナンダマイドは、初診時においてはポケット深さが大きくなると総量の増加を認める傾向が示された。メンテナンス時ではポケット深さとの相関は認められなかった。

初診群 AEA濃度



$$r=-0.092 \quad p=0.745$$

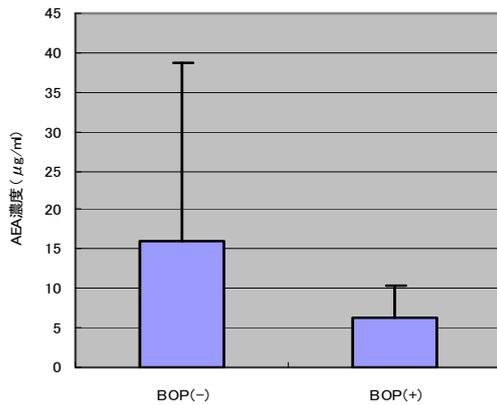
初診群 AEA総量



$$r=0.421 \quad p=0.1181$$

- ② 2-AGでは初診時・メンテナンス時ともにポケット深さとの相関は認められなかった。(data not shown)
- ③ アナンダマイドは、メンテナンス時においてプロービング時の出血(+)部位では(-)部位に比べて有意に濃度が高いことが示された。2-AGではプロービング時の出血の有無による違いは認められなかった。

プロービング時の出血の有無とAEA濃度



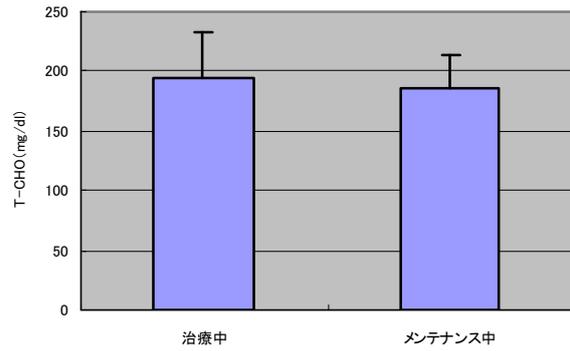
以上より、アナンダマイドは歯周病態の悪化とともにポケット内の総量が増加すること、歯肉の出血に関与していることが示された。また2-AGは歯周病態との関連が低いことが示唆された。

(2) 歯周病態と血中T-CHO、TG、AEA、2-AG濃度について

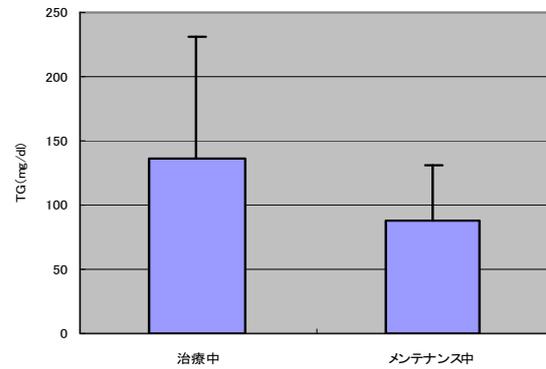
被験者は、男性11名・女性6名で平均年齢は57.06±12.11歳であった。血液採取時期は、治療前・治療中が男性6名・女性2名、メンテナンス時が男性5名・女性4名であった。

いずれも治療前または治療中とメンテナンス中では有意な差は認められなかったが、TG,AEA,2-AGでは、治療前または治療中の患者においてメンテナンス中の患者に比べ高い値を示す傾向が認められた。また特に治療前または治療中の患者の中で心疾患罹患歴のある患者において高い傾向が認められた。

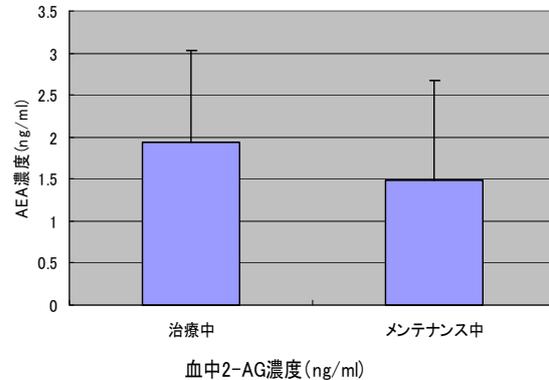
血中T-CHO



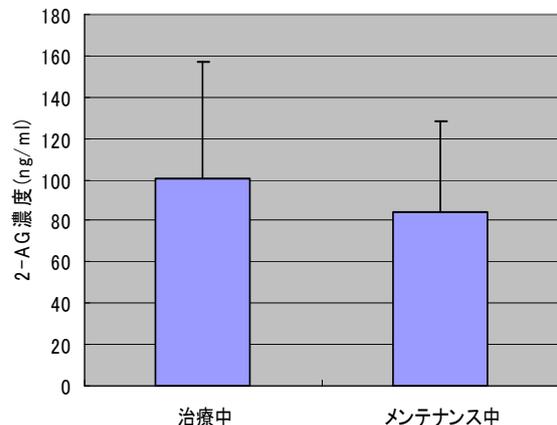
血中TG



血中AEA濃度



血中2-AG濃度 (ng/ml)



以上の結果より、歯周病に罹患することは脂質代謝に影響を及ぼす事が示唆された。内因性カンナビノイドは細菌感染においてLPS刺激によりマクロファージや血小板から産生されることが報告されている。歯周病においても、原因菌の感染により歯周組織局所(歯肉溝)で内因性カンナビノイドが産生され、血流を介して全身の脂質代謝に影響を及ぼしていることが考えられる。歯周病と全身疾患に関連性が注目されて久しい。本研究結果では、歯周病と全身疾患、とりわけ脂質代謝、動脈硬化症との関連を結びつける一助となると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計4件)

①K. Hasegawa-Nakamura, Y. Nakajima 他7名 The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis* 査読有
Journal of Periodontal research : 2011 in press

② H. Takeuchi, Y. Nakajima 他7名
The association of periodontal disease with oral malodour in a Japanese population 査読有
Oral Disease 16(7):p702-6 2010

③S. Kozono, Y. Nakajima 他10名
Involvement of the endocannabinoid system in periodontal healing 査読有
Biochemical and Biophysical Research Communications 394: p928-933 2010

④長谷川梢、中島結実子 他3名
鹿児島県の妊婦における歯周組織検査
鹿児島県歯科医師会会報 査読無 668:
p8-10 2010

[学会発表] (計7件)

①中島結実子 他9名
カンナビノイドレセプターアンタゴニストは *P. gingivalis* 菌感染による歯槽骨吸収を抑制する
第52回 春季日本歯周病学会学術大会(岡山) 2009年5月15日

②小菌清香、中島結実子 他7名
歯周創傷治癒に内因性カンナビノイドが関与している
第51回春季日本歯周病学会学術大会(大宮)
2008年4月25日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 結実子 (NAKAJIMA YUMIKO)
鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・医員
研究者番号: 40433081