

## 歯周病と糖尿病および糖尿病性合併症の関連性に関する 基礎的・臨床的研究

西村 英紀

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

### Clinical and Basic Research on Bi-directional Relationships between Periodontal Disease and Diabetes/Diabetic Complications

Fusanori Nishimura

Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences

#### はじめに

私が「糖尿病と歯周病の相互作用」に関する一連の研究に従事するようになったのは、10年以上も前の留学時代のことである。留学先の研究室のテーマの一つに、生体の老化機構の解明があった。すなわち、私の留学先の恩師である Terranova 博士は、今から10年以上も前に高齢化社会の到来に備え、老化研究が重要になると予想していたことになる。ただ、そこでの発想は実に突拍子もないものであった。当時の老化研究のトピックは、いわゆる Hayflick 現象（ヒト2倍体線維芽細胞は *in vitro* で有限の分裂能を有し、その分裂回数はドナーの年齢に反比例するとした説）によって規定される分裂寿命を、細胞を癌化させることなく延長できるかどうかという点にあった。Terranova 先生は、既に米国では肥満や糖尿病が社会問題化していることから、培地中の糖を制限すれば細胞の分裂寿命が延長（ひいては寿命も延長？）するのではないかという仮説を持ち、糖制限下で歯根膜細胞を培養してみようと私にもちかけた。この説は突拍子もないが、栄養学の観点から言えば一応もつともな説でもある。というのも、ぶどう糖のみをエネルギー源として利用で

きるのは脳神経細胞に限られ、それ以外の細胞はアミノ酸から糖を合成できる、あるいはぶどう糖の代わりに脂肪を燃焼しエネルギー源として利用できるということが古くから知られていたからである。しかし無糖培地中に播種した歯根膜細胞は予想に反し、ことごとくシャーレからはがれ細胞死に陥った。また、逆に糖尿病状態のように高血糖培地で培養した細胞はシャーレに硬くへばりつき、細胞膜上に多量の接着因子 (VLA-5) を発現することが明らかとなった。このことから私は高血糖に伴って細胞接着因子の発現が過剰となり、細胞が基質と強固に結合し、結果的に創傷治癒に必須の細胞の走化性が損なわれるとのデータをまとめ報告した<sup>1)</sup>。こうして自分が「糖尿病と歯周病の関連性」に関する研究で第一人者になったと錯覚した頃、時代は急展開を見せ従来の「糖尿病の合併症として歯周病を捉える」から、逆にこうして発症した歯周病が糖尿病のコントロールを負に制御するという方向へと方向転換した。そして前述の自身の論文が雑誌に掲載されたわずか1年後にニューヨーク州立大学バッファロー校の Genco 先生たちのグループが、ピマインディアンを対象とした壮大な臨床研究によって、歯周治療によって糖尿病の血糖コントロールが改善することを示したのである<sup>2)</sup>。

連絡先：西村英紀

〒700-8525 岡山県岡山市鹿田町 2-5-1 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野

Fusanori Nishimura

Department of Patho- physiology/Periodontal Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700-8525, Japan

E-mail : fusanori@md.okayama-u.ac.jp

## 歯周炎症が糖尿病の血糖コントロールへ及ぼす影響の機序の解析

私達も当初、歯周治療によって糖尿病の血糖コントロールが改善するとして論文内容に関しては半ば疑念的になったのを記憶している。しかしながら、もしそれが真実であるとすれば医学的あるいは社会的にも大変重要な課題であり、その機序をどう捉えたらいいかを真剣に考え始めた。当時の糖尿病学では、肥満によって、あるいは急性炎症によって一時的に、インスリン抵抗性が惹起され血糖コントロールが悪化することから、肥満や炎症に伴って惹起されるインスリン抵抗性の原因分子が何であるのかについてが、大きな関心事であった。そしてまさにちょうどGenco先生たちの論文が発表されたと同じ1997年、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ ) 欠損マウスを用いた検討がなされ、TNF- $\alpha$ のインスリン抵抗性に果たす役割が決定的となった<sup>3)</sup>。すなわち、TNF- $\alpha$ 欠損マウスに高脂肪食を与え肥満にしても、あるいはTNF- $\alpha$ 受容体欠損マウスと肥満マウスを掛け合わせ肥満でTNF- $\alpha$ 受容体を持たないマウスを作ってもインスリン抵抗性が出現しないことから、TNF- $\alpha$ はその受容体を介してインスリン抵抗性に関与することが明らかとなった。そこで、我々は歯周治療によって糖尿病の血糖コントロールが改善するのは、TNF- $\alpha$ の血中濃度低下に伴ってインスリン抵抗性が改善するとの仮説を設け臨床研究を行った<sup>4)</sup>。そして、その成果を日本糖尿病学会で発表したことで、関西電力病院の谷口中先生と出会うきっかけを得ることができ、その後の研究をさらに発展させることができた。

## 糖尿病の大血管障害の成因に歯周炎症が及ぼす影響の解析

糖尿病患者は高率に虚血性心疾患を発症することが知られている。糖尿病患者が最初の心筋梗塞の発作を起こす確率は、1度心筋梗塞の発作を起こした非糖尿病患者が2度目の発作を起こすのに匹敵すると言われている<sup>5)</sup>。また、血糖を厳格にコントロールすると網膜症や神経症の原因となる小血管の障害は劇的に予防できるものの、大血管の障害は低下こそすれ期待したほど予防できないことから、血糖をコントロールすることは重要ではあるがそれだけでは不十分であり、血糖以外にも大血管障害を進行させる重要な要因が存在すると考えられるようになっていた<sup>6)</sup>。とりわけ、従来は健康域と考えられてきた範囲内での急性期炎症マ

ーカーCRPの上昇は将来の虚血性心疾患の発症を予知する有用なマーカーとなりえることが報告された<sup>7)</sup>ことから、軽微な慢性炎症が虚血性心疾患の発症に何らかの形で関与するのではないかと考えられ、高感度CRPを測定することが当時の内科系学会でのトピックとなっていた。そこで、我々は谷口先生たちのグループと共同研究を行い、1) *Porphyromonas gingivalis*による感染によって非肥満2型糖尿病患者では高感度CRP値が上昇すること<sup>8)</sup>、2) 本患者群を*P. gingivalis*に対して高い抗体価を示す群と健常者と同じ抗体価を示す群に群分けし比較したところ、高抗体価群で有意に頸動脈肥厚が亢進していること<sup>9)</sup>を明らかにした。また、これとは独立して実際に歯周治療によってCRP値が低下することも報告した<sup>10)</sup>。すなわち、歯周炎症は肥満度がさほど高くない2型糖尿病患者の大血管病変を進行させる1危険因子となりえることを明らかにした。

## 将来の展望

近年、メタボリックシンドロームという疾患概念が注目されている。これは内臓肥満を共通の基盤としてこれに高血圧、異常脂質血症（高中性脂肪血症もしくは低HDLコレステロール血症）あるいは耐糖能異常が加わることで、虚血性心疾患に対するリスクが相乗的に上昇するとして疾患概念である。しかしながら、わが国でも肥満人口が増加したとはいえ欧米諸国で見られるような著明な肥満は未だ稀であり、この意味からすると日本人は歯周炎症の影響があらわれやすい民族であるとも考えることもできる。したがって糖尿病の合併症として発症・重症化した歯周病が逆に軽微な慢性炎症としてインスリン抵抗性に影響を与え、さらに大血管病変の進行促進因子となるとすると、歯周病もまた日本人においてはメタボリックシンドロームの条件を満たす疾患のひとつと考え対処することが重要である<sup>11)</sup>。また、そうなるとういった患者では、歯周炎症を的確にコントロールし、疾患の進行をくいとめることがより重要となる。2型糖尿病患者由来単球は高血糖下で活性化され、TNF- $\alpha$ やインターロイキン-6 (IL-6) といった炎症性サイトカインを過剰に産生することが報告されている<sup>12,13)</sup>。また、肥満者ではやはりTNF- $\alpha$ やIL-6等の成熟脂肪組織由来のサイトカイン（アディポサイトカイン）の血中濃度が上昇しており、体重減少とともにその血中濃度が低下することも知られている<sup>14,15)</sup>。すなわち、糖尿病や前糖尿病状態である肥満のいずれの病態も、一種の炎症反応が亢進した状態と考えることができる。また、そ

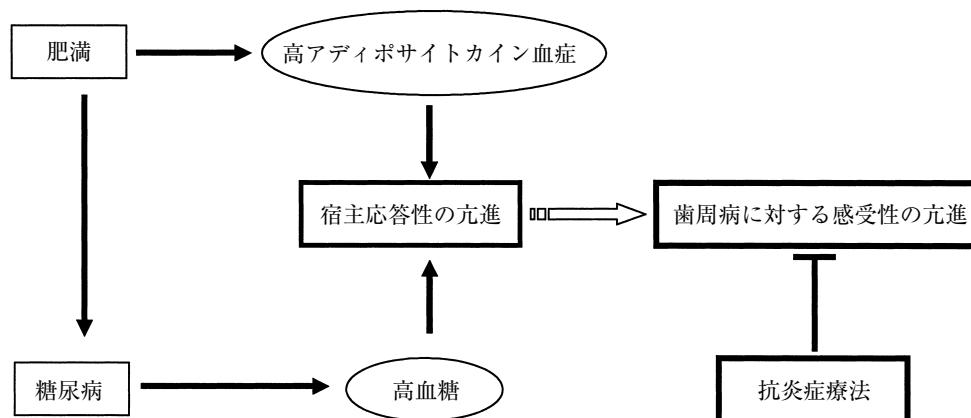


図 1 肥満・糖尿病患者における歯周病の病因と治療の将来像を示す概念図

肥満患者では高アディポサイトカイン血症（TNF- $\alpha$ やIL-6の血中濃度が上昇）によって細菌感染に対し過剰な宿主応答が惹起され、より重篤な炎症性組織破壊をきたす。一方、糖尿病患者でも高血糖下で免疫担当細胞が pre-activation されており、細菌感染に対して免疫細胞が過剰に応答する。したがって、肥満や糖尿病患者における歯周炎の進行を効果的に阻止する上で抗炎症療法が有効になるかもしれない。

うであれば抗炎症療法を効率的に利用することで、こういった患者における歯周病の進行を防止することができるかもしれない（図1）。しかしながら感染症である歯周病に対して、疾患の進展予防を目的として歯周病単独で抗炎症療法を用いることには抵抗が多いものと予想される。

インスリン抵抗性を示す糖尿病患者に対し、インスリン抵抗性改善薬として peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  アゴニスト, glitazone が有効であることが示されている<sup>16)</sup>。Glitazone にはインスリン抵抗性改善作用があるほか、単球に対しては抗炎症作用を示すことが報告されている<sup>17)</sup>。また我々は Glitazone には *P. gingivalis* や *Fusobacterium nucleatum* 由来 LPS によって誘導される脂肪細胞からのインターロイキン-6 産生を強力に抑制する作用があることも報告した<sup>18)</sup>。この薬剤はすでに糖尿病治療薬として認可され実際の糖尿病臨床の場で用いられていることから、本薬剤の投与を受けている患者の歯周組織変化を詳細に観察することで glitazone による抗炎症療法が肥満糖尿病患者の歯周病進行防止に有効であるかどうかを判断する一つの材料となるかもしれない。

一方、糖尿病患者はしばしば高コレステロール血症を合併する。コレステロール合成は主に肝臓において複雑なステップを経てなされるが、このコレステロール合成過程における律速酵素が 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素である。我々は、2型糖尿病患者では *P. gingivalis* 感染によって

LDL コレステロールや総コレステロール値が上昇すること、さらに歯周病菌由来 LPS にはその作用はないものの IL-6 などのサイトカインは HMG-CoA 還元酵素遺伝子発現を促進することを報告した<sup>19)</sup>。近年、このコレステロール合成過程における律速酵素の活性を抑え、結果的にコレステロール合成を抑える薬剤として statin が用いられている<sup>20)</sup>。この statin にも多様な機能があることが報告され、とりわけその抗炎症作用が種々の炎症疾患との関連において報告されている<sup>21)</sup>。したがって glitazone 同様、statin 投与患者においても長期にわたって歯周組織の反応性を詳細に観察することで、statin による抗炎症作用が歯周病の進行抑制に効果を発揮するか否かを検討する材料となる。このような地道なアプローチが、将来的に免疫機能を modulation するような新たな治療体系を歯周臨床に導入することが有用かどうかを判断するうえでひとつの指針を示してくれるかもしれない。

## おわりに

肥満や糖尿病の合併症として発症・進展した歯周病が逆に軽微な慢性炎症としてインスリン抵抗性を増悪させ、結果的に血糖コントロールを悪化させるとすれば、あるいは大血管病変の進行を促進する危険因子となるとすれば、こういった患者において歯周病の進行をくいとめるのみでなく、疾患そのものの発症を未然に予防することは今後の重要な課題となる。歯周病は

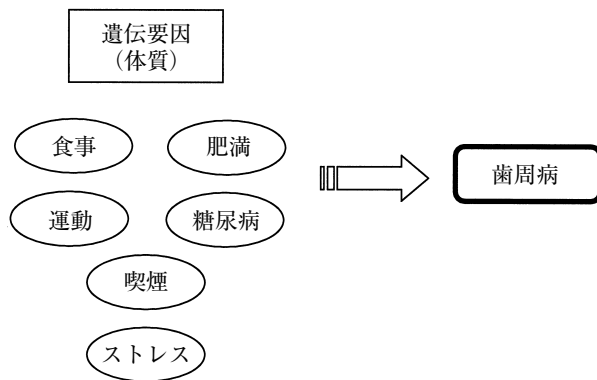


図 2 歯周病は複数の遺伝因子と複数の環境因子があわさって発症する生活習慣病である

歯周病は歯周病に対して感受性の高い個体（おそらく遺伝的に規定された体質）に肥満，糖尿病，喫煙，ストレス等の環境要因があわさって発症する生活習慣病と捉えることができる。生活習慣病予防の基本は改善可能な危険因子を少しでも削減することにある。この概念に基づいて歯周病を予防しようとする，改善可能な危険因子（○で囲んだ項目）に対する指導法を効果的に導入することが，今後有用となるかもしれない。

感染症ではあるがその発症や進行の度合いは個々で大きく異なる。このことから歯周病は，歯周病に対し感受性の高い個体（おそらく遺伝的体質）に糖尿病，肥満，ストレス，喫煙といった環境要因が大きく作用することで発症する疾患，すなわち複数の遺伝要因と環境要因が作用して発症する生活習慣病と捉えることもできる。生活習慣病予防の基本は改善可能な危険因子の削減にある。残念ながら遺伝的体質（もしそのようなものが真に存在するとすれば）というものをを変えることは現状では困難であり，改善可能な環境要因を整えることで歯周病に対するリスクを軽減することが望まれる。そうなれば過食や運動不足といった肥満や糖尿病に共通した危険因子を改善することも歯周病を予防する上で重要になってくる（図2）。近い将来，歯科領域においても効果的な栄養指導や生活指導（食事・運動療法）が行えるような体制が整備できるようになれば歯科医療の幅はさらに広がるかもしれない。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり，ここに挙げたほとんどの研究の機会を与えていただいた村山洋二岡山大学名誉教授に感謝いたします。また，研究者としての人生の初期の段階で直接研究指導をいただき，その後も絶えず叱咤激励いただいた栗原英見広島大学大学院教授に深謝いたします。私が「糖尿病と歯周病の相互作用の解明」に関する研究に従事する

きっかけを与えてくださり，自由な発想と雰囲気の中で研究する機会をいただいた Victor P. Terranova 博士に心から感謝いたします。さらに，後半の研究を進展させる上で，こころよく共同研究に応じてくださり，終始内科的立場から適切なお助言をいただいた関西電力病院糖尿病・栄養内科の谷口中先生に深く感謝いたします。最後に歯学部卒業後現在にいたるまで，私の研究に対し絶えず多大なご協力をいただいた，岡山大学歯学部旧歯科保存学第二講座（主宰：村山洋二教授）および岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態機構学講座歯周病態学分野（主宰：高柴正悟教授）の多くの教室員の先生方に深謝いたします。

本総説の要旨は，第49回春季日本歯周病学会学術大会（平成18年4月28日）において発表した。

#### 文 献

- 1) Nishimura F, Terranova V, Foo H, Kurihara M, Kurihara H, Murayama Y: Glucose-mediated alteration of cellular function in human periodontal ligament cells. *J Dent Res*, 75: 1664-1671, 1996.
- 2) Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ: Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol*, 68: 713-719, 1997.
- 3) Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS: Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$  function. *Nature*, 389: 610-614, 1997.
- 4) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y: The effect of anti-microbial periodontal treatment on circulating TNF- $\alpha$  and glycosylated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*, 72: 774-778, 2001.
- 5) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 339: 229-234, 1998.
- 6) UKPDS group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*, 352: 837-853, 1998.
- 7) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 336: 973-979, 1997.
- 8) Nishimura F, Taniguchi A, Iwamoto Y, Soga Y, Fu-

- kushima M, Nagasaka S, Nakai Y, Murayama Y : *Porphyromonas gingivalis* infection is associated with elevated C-reactive protein in nonobese Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 25 : 1888, 2002.
- 9) Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y : *Porphyromonas gingivalis* infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 52 : 142-145, 2003.
- 10) Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y : Anti-microbial periodontal treatment decreases serum c-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , but not adiponectin levels in patients with chronic adult periodontitis. *J Periodontol*, 74 : 1231-1236, 2003.
- 11) Nishimura F, Soga Y, Iwamoto Y, Kudo C, Murayama Y : Periodontal disease as part of the insulin resistance syndrome in diabetic patients. *J Int Acad Periodontol*, 7 : 16-20, 2005.
- 12) Devarai S, Venugopal SK, Singh U, Jialal I : Hyperglycemia induces monocytic release of interleukin-6 via induction of protein kinase  $\alpha$ -a and- $\beta$ . *Diabetes*, 54 : 85-91, 2005.
- 13) Guha M, Bai W, Nadler JL, Natarajan R : Molecular mechanisms of TNF  $\alpha$  gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and independent pathways. *J Biol Chem*, 273 : 17728-17739, 2000.
- 14) Kopp HP : Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, Roka R, Schernthaner G. : Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23 : 1042-1047, 2003.
- 15) Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS : Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res*, 11 : 1048-1054, 2003.
- 16) Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J : Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med*, 331 : 1188-1193, 1994.
- 17) Jiang C, Ting AT, Seed B : PPAR- $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 391 : 82-86, 1998.
- 18) Yamaguchi M, Nishimura F, Naruishi H, Soga Y, Koikeguchi S, Takashiba S : Thiazolidinedione (pioglitazone) blocks *P. gingivalis*-and *F. nucleatum*, but not *E. coli*, lipopolysaccharide (LPS)-induced interleukin-6 (IL-6) production in adipocytes. *J Dent Res*, 84 : 240-244, 2005.
- 19) Nishimura F, Taniguchi A, Yamaguchi-Morimoto M, Soga Y, Iwamoto Y, Koikeguchi S, Kuroe A, Fukushima M, Nakai Y, Seino Y : Periodontal infection and dyslipidemia in type 2 diabetics.—Association with increased HMG-CoA reductase expression—. *Horm Metab Res*, in press, 2006.
- 20) Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 319 : 24-33, 1988.
- 21) Diomedede L, Albani D, Sottocorno M, Donati MB, Bianchi M, Fruscella P, Salmona M : *In vivo* anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21 : 1327-1332, 2001.