

第72回日本大学歯学会特別講演寄稿 歯周病とメタボリックシンドロームの関連性： 健診結果を用いた疫学研究と基礎研究からの知見

川 戸 貴 行

日本大学歯学部衛生学講座

要旨：メタボリックシンドロームは、動脈硬化性疾患のリスクとなる肥満、高血糖、高血圧、脂質異常を併せ持つ状態である。一方、歯周病は、歯の喪失の原因となるだけでなく慢性炎症として全身に影響することが知られている。著者が所属する日本大学歯学部衛生学講座は、公益財団法人ライオン歯科衛生研究所とともに職域成人の健康診断の結果を用いた疫学研究と基礎研究に取り組んでおり、これまでに、横断研究では、肥満、血圧、血糖、hemoglobin A1c、中性脂肪の検査値に複数の所見を認める者では歯周ポケットの保有の割合が高いことを報告した。また、縦断研究では、歯周ポケットを保有する者はこれを保有しない者に比べて、4年または9年後に肥満、高血圧、高血糖、脂質異常が陽性化した者が多いこと、また、歯ブラシによる口腔清掃の頻度が肥満の発症に関連することを明らかにした。基礎研究では、C反応性タンパクや炎症性サイトカインが、脂肪細胞のマトリックスメタロプロテアーゼや血管新生因子の発現を変化させて脂肪組織のリモデリングに影響する可能性を示唆する結果や、ラットへの実験的歯周病の発症で、インスリン抵抗性と肝臓への脂肪蓄積が促進する結果が得られている。歯周病が歯の喪失による咀嚼機能の低下とは独立してメタボリックシンドロームに影響する知見がさらに集まることで、口腔保健が全身の健康増進に果たす役割がより明確になると考えられる。

キーワード：歯周病、メタボリックシンドローム、疫学研究、脂肪細胞、インスリン抵抗性

Association between periodontal disease and metabolic syndrome: Findings of epidemiological analyses of periodic health checkup and basic experimental data

Takayuki Kawato

Department of Oral Health Sciences, Nihon University School of Dentistry

Abstract: Metabolic syndrome is characterized by concomitant obesity, hypertension, hyperglycemia, and dyslipidemia, which together increase the likelihood of arteriosclerotic disease. Periodontal disease is a mild chronic inflammatory disease with systemic effects. The research teams to which I belong have conducted epidemiological analyses of periodic health checkup and basic experimental data (cell culture and animal models). Cross-sectional analysis revealed that the rate of having periodontal pockets was higher in the patient subgroup with two or more metabolic syndrome components. In the longitudinal analysis, the odds ratios for obesity, hypertension, hyperglycemia, and dyslipidemia were higher in participants with than without periodontal pockets, and the frequency of toothbrushing were associated with obesity. The *in vitro* analyses indicated that stimulation of C-reactive protein and inflammatory cytokine induced the production of matrix metalloproteinase and angiogenesis factors in adipocytes, suggesting that these inflammatory stimuli may remodel adipose tissue. Ligature-induced experimental periodontitis increased insulin resistance and triglyceride levels in the livers of rats. Taken together, the findings suggest an association between periodontal disease and metabolic syndrome, and may help to elucidate the role of oral health in improvement of systemic health.

Keywords: Periodontal disease, metabolic syndrome, epidemiological study, adipocyte, insulin resistance

(受付：令和2年10月7日)

責任著者連絡先：川戸貴行

日本大学歯学部衛生学講座

〒101-8310 東京都千代田区神田駿河台1-8-13

TEL : 03-3219-8128

FAX : 03-3219-8138

E-mail : kawato.takayuki@nihon-u.ac.jp

緒言

メタボリックシンドロームは、動脈硬化性疾患のリスクとなる肥満、高血糖、高血圧、脂質異常を併せ持つ状態であり¹⁾、成人期以降の男性に多く認められる²⁾。平成28年の国民生活基礎調査によると介護が必要となった原因に脳血管疾患(脳卒中)が16.6%を占めており、心疾患(4.6%)と合わせると認知症(18.0%)を上回る³⁾。つまり、動脈硬化性疾患は急性期を切り抜けた後に障害を残すことが社会復帰の上で問題となり、メタボリックシンドローム対策は保健のみならず、医療、介護、福祉の側面でも重要な役割を持つ。メタボリックシンドロームに特化した特定健康診査・特定保健指導では、肥満(Body Mass Index; BMIと腹囲)、血圧、血糖、血中脂質の各項目の異常所見の数と喫煙習慣の有無から、生活習慣の改善が特に必要な者が抽出、階層化され、動機付け支援または積極的支援が行われている²⁾。

メタボリックシンドロームで動脈硬化性疾患のリスクが集積する背景には、慢性的なエネルギー過多があり、食生活と運動習慣は直接これに関連する。歯の喪失に伴う咀嚼機能の低下は日常の食事内容に影響し、現在歯数が少ないとカロリー摂取量が多くなること⁴⁾や、糖尿病、高血圧、脂質異常のいずれの所見も無い者が少ないことが明らかにされている⁵⁾。我が国では歯の喪失は経年的に減少しているものの、依然として年齢階級が上がる

喪失歯数が増える傾向にある⁶⁾。歯の喪失の主要な原因は歯周病である(図1)ことから⁷⁾、その発症予防と早期の発見・治療はメタボリックシンドロームの予防にも寄与する。

一方で、慢性辺縁性歯周炎の有病状況を示す歯周ポケットの保有率やポケットの深さが、歯の喪失とは独立して、糖尿病、高血圧、脂質異常と関連すること⁸⁻¹⁰⁾が明らかにされている。すなわち、歯周病が軽微な慢性炎症としてメタボリックシンドロームに影響する可能性が考えられる。

著者が所属する日本大学歯学部衛生学講座では、公益財団法人(公財)ライオン歯科衛生研究所との共同研究で、職域成人の健康診断(健診)の結果を用いた疫学研究に取り組んでいる。本共同研究で最初に行われた横断研究では、単一年の健診結果でBMI、血圧、血糖、hemoglobin A1c、中性脂肪の検査値に複数の所見を認める者では歯周ポケット(4mm以上)の保有割合が高く、また、その該当項目が多いほど歯周ポケットの保有割合も高いことを明らかにし、歯周病と動脈硬化性疾患のリスク集積の関連性を明らかにした¹¹⁾。続いて行われた縦断研究では、研究のベースラインとした健診で肥満、高血圧、高血糖、脂質異常が認められない者の4年後の健診結果を分析し、これらのうち2つ以上が陽性化した割合はベースライン時に歯周ポケットを保有しない集団に比べ、これを保有する集団で高く、項目別では高血圧と脂質異常の割合が高いことを明らかにした¹²⁾。この縦断研究によって「歯周病からメタボリックシンドローム」の方向性での因果関係が示されたことを受け、健診データを用いた疫学が継続されるとともに、培養細胞や実験動物を用いた基礎研究へと広がり、現在に至っている。

本稿では、これら一連の共同研究のうち、前述の研究結果を踏まえて実施した2つの縦断研究の概要を、健診データを用いた疫学研究の特徴をふまえて紹介する。また、現在、本共同研究で取り組む基礎研究で得られた知見、ならびに今後の課題についてもふれる。

歯周病とメタボリックシンドロームの関連性 -9年間の縦断研究-

緒言で紹介した4年間の縦断研究では、ベースライン時の歯周ポケットの有無と4年後の高血糖の陽性化との関連性が示されなかった。その理由に、一定期間でインスリン抵抗性が高まり血糖値の上昇が顕在化する者の割合が一因(男性1,023名、女性296名、平均年齢37.3歳の集団を4年間追跡して高血糖の陽性化は約1%であった)と考え、新たに追跡期間を9年間に延長した分析を行った¹³⁾。なお、この分析では、長期の観察期間中の歯周病の改善と悪化の変化を考慮して、観察期間中の年1回の歯科健診で歯周ポケットありの判定が一度もなし、

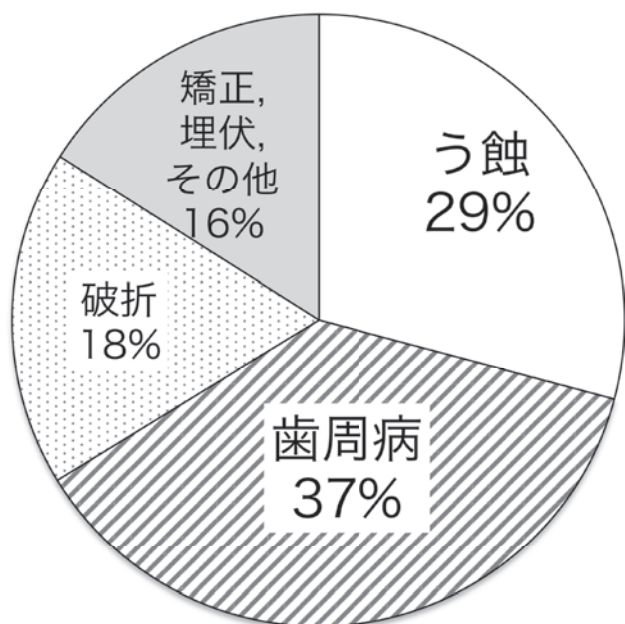


図1 永久歯の抜歯の主要原因別の割合
第2回永久歯の抜歯原因調査において日本歯科医師会の一般会員を対象に調査期間中(1週間)の抜歯処置に関する質問の回答を集計。永久歯の抜歯原因では歯周病が占める割合が最も多い⁷⁾。

1～5回以下、6回以上に分けて分析した。男性417名、女性155名、平均年齢37.4歳の集団を追跡した結果、ベースライン時の健診で肥満、高血糖、高血圧、脂質異常を認めなかった者が9年後にこれらのいずれかが陽性化したオッズ比は、歯周ポケットありの判定が一度もなしに比べて1～5回以下と6回以上で高かった(表1)。また、高血糖については、歯周ポケットありの判定が一度も無かった者で9年後に高血糖に至った者はいなかった。そこで、歯周ポケットありの判定が一度もなしを含めた5回以下の者と6回以上と比較したところ、9年後に高血糖が陽性化したオッズ比は、後者で高かった(表2)。すなわち、追跡期間を9年間とすることで「歯周病から高血糖へ」の方向での関係性ととも、歯周病の有病期間と動脈硬化のリスクの陽性化の関連性が示された。

歯ブラシによる清掃習慣と肥満との関連性に関する縦断研究

メタボリックシンドロームの有病率が高い海外の研究グループからは、歯周病の初期治療によって血中の high density lipoprotein とトリグリセリド値や血圧の改善が認められたことが報告されている^{14,15)}。これら介入研究の知見は、歯周病とメタボリックシンドロームの因果関係のみならず、歯周病治療による動脈硬化性疾患の予防の可能性を示している。一方、健診データを用いる場合では、介入にあたる歯周病治療を分析因子に含めた研究は難しい。そこで、健診時の問診で得られる情報として、歯ブラシを用いたセルフケアによる清掃習慣に着目し、メタボリックシンドロームの基盤となる肥満発症との関連性を検討する研究を行なった¹⁶⁾。その結果、肥満で無い者が4年後に肥満を発症したオッズ比は、1日の歯ブラシによる清掃回数が1回未満に比べて3回以上で低い結果が認められた(表3)。これらの結果から、歯ブラシによる歯口清掃が歯周病のみならず肥満の発症リスクを低下させる可能性が示された。

表1 メタボリックシンドローム指標の陽性化と歯周ポケットの保有の関連性

9年間の健診で 歯周ポケットあり の判定回数	9年後に肥満、高血圧、脂質異常、高血糖の いずれかが陽性化したオッズ比	
	1つが陽性化	2つ以上が陽性化
1度もなし	1	1
5回以下	1.8 (1.1-2.8)*	1.4 (0.6-3.3)
6回以上	2.1 (1.1-4.1)*	4.1 (1.6-10.6)**

年齢、性別、生活習慣(喫煙、飲酒、適正体重の維持の意識の有無)を調整因子として多重ロジスティック解析でオッズ比を算出¹³⁾。括弧内の数値は95%信頼区間、* $p<0.05$ 、** $p<0.01$

健診結果を用いた疫学研究の特徴

健診結果を用いるメリット

企業で実施される健診では、長年にわたって同一の対象者の健診結果が蓄積されるため、縦断研究で追跡可能な対象者数を確保する点で有利となる。また、研究で着目する因子や疾病・異常と関連が深いデータを既存の健診結果から得ることができれば、調査に割かれる労力は大きく抑えられ、研究対象者に掛かる負担も自ずと小さくなる。本共同研究では、メタボリックシンドロームが好発する男性が多く務める職域での特定健診の結果を用いることができ、さらに、企業が独自に継続実施していた歯科健診の結果を特定健診のデータと連結可能な状態で得られたなど、健診データを用いるメリットが最大に活かされている。もちろん、ヒトを対象とした研究に該当するため、適切な研究計画を立て、研究機関等に設置される倫理審査委員会の承認を得る必要があることは他の疫学研究と同様である。

バイアス・交絡因子の影響

法に基づいて行われる健診は対象者の健康管理を目的としており、研究を目的として調査する場合よりも情報バイアスの影響が懸念される。前述の研究で分析した歯周ポケットの保有に関するデータは、Community Periodontal Index¹⁷⁾の代表歯法による診査結果を基にし

表2 高血糖と歯周ポケットの保有の関連性

9年間の健診で 歯周ポケットあり の判定回数	9年後に高血糖が 陽性化したオッズ比 陽性数1
1度もなし	1
6回以上	6.4 (1.5-27.5)*

年齢、性別、生活習慣(喫煙、飲酒、適正体重の維持の意識の有無)、高血圧、脂質異常、肥満を調整因子として多重ロジスティック解析でオッズ比を算出¹³⁾。括弧内の数値は95%信頼区間、* $p<0.05$

表3 肥満と歯ブラシによる清掃習慣の関連性

1日の歯磨き回数	4年後に肥満 (BMI \geq 25) が陽性化したオッズ比
1回未満	1
2回	0.62 (0.37-1.06)
3回以上	0.49 (0.28-0.85)**

年齢、性別、生活習慣(喫煙、適正体重の維持の意識の有無)、高血圧、高血糖、脂質異常を調整因子として多重ロジスティック解析でオッズ比を算出¹⁶⁾。括弧内の数値は95%信頼区間、** $p<0.01$

ており、歯周病の有病の全体像を過少または過大に評価している可能性がある。また、健診データの使用を問わず、すべての観察疫学研究の結果は、交絡因子(着目因子と疾病の発症の両方に影響する第3の因子)の影響を踏まえて吟味する必要がある。例えば、歯ブラシによる清掃習慣と肥満の発症との関連性を調べた研究では、1日に歯を磨く回数が多い人は体重管理を含め健康に対する意識も高いことが想定され、これが分析結果に影響する可能性が考えられる。交絡因子の存在とその影響が既知であれば、交絡因子に関するデータを用いて統計分析の段階でその影響を小さくすることができる。先の例では、問診による適正体重への心掛けや喫煙習慣に関する回答状況、血圧、血糖値、血中脂質の異常の有無を調整因子に加えた多変量解析が行われている。一方、交絡因子には未だ明らかでない因子の存在も否定できない。観察疫学研究では比較する集団間の交絡因子の偏りを避けることはできず、また、健診データを用いて過去に遡り後ろ向きに行われる研究は、目的に沿って前向きに調査される研究よりもその影響を除く手段は限られる。

健診データを用いた疫学研究の意義

前向きに実施する観察疫学研究や、未知の交絡因子の影響をも排除できるランダム化比較試験による介入研究に要する労力は、後ろ向きの縦断研究に比べてはるかに大きく、対象者に掛かる負担への配慮、コスト、マンパワー、適した調査フィールドの獲得など、研究の実施までに多くのハードルがある。緒言で紹介した4年間の縦断研究は、学術雑誌に掲載されその知見が知られると同時に国内外の歯科関連学会から高い評価を受けた。当時、歯周病とメタボリックシンドロームの関連性を示す研究が相次いで発表されたが、そのほとんどが横断研究であった。歯周病とメタボリックシンドロームの関連性を調べる上での健診データの価値を見出し、他に先駆けて縦断研究を実施し、健診データの特性を考慮した分析結果を基に因果関係を明らかにしたことで、高い評価に至ったと考えられる。

歯周病とメタボリックシンドロームの関連性に関する疫学研究においても、今後、様々なハードルをクリアした理想的な条件で実施される研究結果が一つずつ蓄積されることが期待される。その過程において既存のデータを用いた疫学研究の結果を吟味することは、理想的な研究デザインでの研究の実施を後押しして、その知見をメタボリックシンドローム対策に反映していく上で重要な役割を持つ。

歯周病がメタボリックシンドロームに影響する機序 - 基礎研究で得られた知見から -

メタボリックシンドロームでは、内臓に脂肪が過度に

蓄積することで脂肪細胞から分泌されるアディポカインの種類や量に変化し、高血圧、高血糖、脂質異常を誘引すると考えられている¹⁸⁾。エネルギー過多によって肥大化した脂肪組織では、細胞内で脂肪が大滴化して変性した脂肪細胞をマクロファージが異物として認識し、これを処理する過程で炎症性サイトカインが産生される¹⁹⁾。また、微小血管の形成量が相対的に不足し、酸素や栄養の供給と老廃物の排除が滞った状態にある²⁰⁾。慢性の炎症状態とも言われる肥大化した脂肪組織内において脂肪細胞が産生するアディポサイトカインは、血糖値を低下させる作用を持つアディポネクチンや食欲を抑制するレプチンの産生量が低下する一方で、血圧上昇に関与するアンジオテンシノーゲンや血栓の形成を促進するplasminogen activator inhibitor-1の産生量が増加し、動脈硬化性疾患のリスクを高めると考えられている²¹⁾。これら先行研究の知見と健診データを用いた疫学研究の結果をもとに、本共同研究でも基礎研究に取り組み、脂肪前駆細胞をグルコースやインスリンを添加した培地で成熟脂肪細胞に分化させた後、重度の歯周病患者の血中で高値を示すC反応性タンパクや炎症性サイトカインで刺激すると、マトリックスメタロプロテアーゼの産生が増加する一方、血管新生因子の産生は減少する結果が得られている^{22,23)}。マトリックスメタロプロテアーゼによる細胞外基質タンパクの分解は脂肪組織内へのマクロファージの浸潤を促進し、血管新生因子の産生量の減少は微小血管の形成の抑制につながる。これら培養細胞を用いた研究の知見は、歯周病が炎症性因子を介して脂肪組織のリモデリングに影響し、その性質を変化させる機序の一端を示すものと考えられる。また、動物実験²⁴⁾では、歯周病発症10日後のラットは歯周病未発症ラットに比べて、肝臓に含まれる中性脂肪量が高い一方でインスリンシグナルに関係する遺伝子の発現は低く、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR(血中の糖とインスリンの積)も高値を示した(図2)。歯周病がメタボリックシンドロームの発症に影響する過程に、インスリン抵抗性と肝臓における脂肪蓄積(脂肪肝)が関与している可能性が考えられる。

歯周病とメタボリックシンドロームに関する 研究の今後

歯周病がメタボリックシンドロームのリスクを高める可能性については、まだ検討すべき事項が多く残されている。疫学研究では、歯周病の治療による血中の炎症性因子のレベル低下にリンクして高血圧、高血糖、脂質異常、肥満の重複が解消されるかを介入研究によって明らかにする必要がある。一方、リウマチなど血中の炎症性因子の増加を認めるがメタボリックシンドロームとの関連性が報告されていない炎症性疾患も存在する。前述の

ラットに歯周病を発症させた実験では、歯周病発症で血液中の白血球遊走因子のレベルは増加したものの炎症性サイトカインに変化は認められなかった。歯周病は炎症性サイトカインを介することなく、インスリン抵抗性やメタボリックシンドロームの肝臓での表現型である非アルコール性脂肪性肝炎を誘引する可能性が考えられ、さらに詳細な検討が必要である。

終わりに

エネルギーの過多がメタボリックシンドロームの主因であることに疑いの余地はない。この点においては、特定健康診査の問診事項に「たべにくさ」に関する質問が加わるとともに特定保健指導で噛むことの大切さが説かれており、咀嚼機能の重要性を示す研究結果がメタボリックシンドローム対策に反映されている。これらに加えて歯周病が歯の喪失による咀嚼機能の低下とは独立してメタボリックシンドロームに影響する知見がさらに集まることで、全身の健康に口腔保健が果たす役割がさらに明確化すると考えられる。

なお、本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

稿を終えるにあたり、日本大学歯学部衛生学講座と(公財)ライオン歯科衛生研究所との共同研究の礎を築かれた同講座前教授前野正夫先生(現学校法人日本大学常任監事)、同講座元教授本橋正史先生、同研究所元主任研究員の森田十誉子先生(現学校法人華学園理事長)、ならびに本共同研究の遂行に尽力頂いたすべての先生に深く感謝申し上げます。

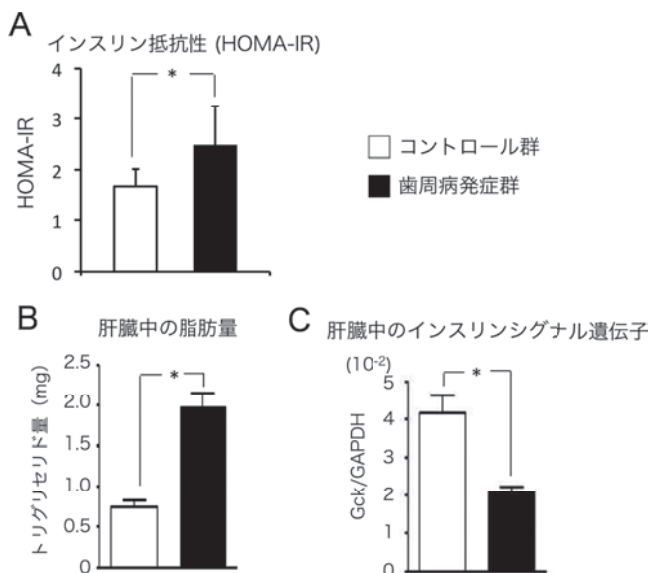


図2 ラットへの実験的歯周病発症がインスリン抵抗性と肝臓への脂肪蓄積を促進
白歯部に糸結紮を施して歯周病を発症したラットでは歯周病未発症ラットに比べ、インスリン抵抗性(A)と肝臓組織(50 mg)中のトリグリセリド量(B)が増加し、インスリンシグナル関連遺伝子の発現レベル(C)は低下した²³⁾。**p*<0.05

文 献

- 1) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L (2001) Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24, 683-689.
- 2) 厚生労働省. 特定健康診査受診者数等の性・年齢階級・保険者種別ごとの分布[2]メタボリックシンドローム該当者数平成27年度. https://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshou/iryouseido01/info02_a-2.html(2020年9月12日アクセス)
- 3) 厚生労働省. 平成28年国民生活基礎調査の概況IV介護の状況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/05.pdf>(2020年9月12日アクセス)
- 4) Wakai K, Naito M, Naito T, Kojima M, Nakagaki H, Umemura O, Yokota M, Hanada N, Kawamura T (2010) Tooth loss and intakes of nutrients and foods: a nationwide survey of Japanese dentists. *Community Dent Oral Epidemiol* 38, 43-49.
- 5) 古田美智子, 竹内研時, 竹下 徹, 柴田幸江, 二宮利治, 清原 裕, 山下喜久(2016)地域住民における口腔の健康状態と生活習慣病の関連性の検討. *久山町研究. 口腔衛生会誌* 66, 465-474.
- 6) 厚生労働省. 平成28年歯科疾患実態調査喪失歯の状況とその補綴状況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/62-28-02.pdf>(2020年9月12日アクセス)
- 7) 上條英之, 森田 学, 川戸貫行, 恒石美登里, 小林慶太, 高野直久, 蓮池芳浩, 佐藤 保(2020)永久歯の主原因別抜歯状況の推計に関する研究第2回永久歯の抜歯原因調査, NDBオープンデータによる. *日歯医療管理誌* 54, 268-274.
- 8) Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y (2007) Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Dent Res* 86, 271-275.
- 9) Khader Y, Khassawneh B, Obeidat B, Hammad M, El-Salem K, Bawadi H, Al-akour N (2008) Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. *J Periodontol* 79, 2048-2053.
- 10) Nibali L, Tatarakis N, Needleman I, Tu YK, D'Aiuto F, Rizzo M, Donos N (2013) Clinical review: Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 98, 913-920.
- 11) Morita T, Ogawa Y, Takada K, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M (2009) Association between periodontal disease and metabolic syndrome. *J Public Health Dent* 69, 248-253.
- 12) Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M (2010) A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol* 81, 512-519.
- 13) Morita T, Yamazaki Y, Fujiharu C, Ishii T, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Nakai K, Tanaka H, Kawato T, Maeno M (2016) Association between the duration of periodontitis and increased cardiometabolic risk factors: A 9-year cohort study. *Metab Syndr Relat Disord* 14, 475-482.

- 14) Acharya A, Bhavsar N, Jadav B, Parikh H (2010) Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: A pilot study in Indian subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 8, 335-341.
- 15) Bizzarro S, van der Velden U, Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG (2017) Effect of periodontal therapy with systemic antimicrobials on parameters of metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 44, 833-841.
- 16) Morita T, Yamazaki Y, Seto M, Yamamoto T, Nakai K, Tanaka H, Ozaki M, Koshi R, Maeno M, Kawato T (2019) Effect of periodontitis and toothbrushing frequency on obesity onset: A cohort study. *Med Sci Monit* 25, 9712-9120.
- 17) Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J (1982) Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int Dent J* 32, 281-291.
- 18) Maury E, Brichard SM (2010) Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 314, 1-16.
- 19) Martinez-Santibañez G, Lumeng CN (2014) Macrophages and the regulation of adipose tissue remodeling. *Annu Rev Nutr* 34, 57-76.
- 20) Christiaens V, Lijnen HR (2010) Angiogenesis and development of adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 318, 2-9.
- 21) Crewe C, An YA, Scherer PE (2017) The ominous triad of adipose tissue dysfunction: Inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest* 127, 74-82.
- 22) Nakai K, Tanaka H, Yamanaka K, Takahashi Y, Murakami F, Matsuike R, Sekino J, Tanabe N, Morita T, Yamazaki Y, Kawato T, Maeno M (2017) Effects of C-reactive protein on the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors via Fcγ receptors on 3T3-L1 adipocytes. *Int J Med Sci* 14, 484-493.
- 23) Shibata C, Nakai K, Ozaki M, Koshi R, Tanaka H, Morita T, Maeno M, Kawato T (2020) Effects of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α on the expression of angiogenic and collagenolytic factors in premature and mature adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 531, 297-304.
- 24) Tanaka H, Nakai K, Murakami F, Morita T, Yamazaki Y, Matsuike R, Shibata C, Nagasaki M, Kanda M, Tanabe N, Kawato T, Maeno M (2017) Ligature-induced periodontitis increased insulin resistance and triglyceride levels in wistar rats. *J Hard Tissue Biol* 26, 261-267.