

# Endothelial Insulin Resistance Exacerbates Experimental Periodontitis

瀬々, 起朗

<https://hdl.handle.net/2324/7157315>

---

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (歯学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名 : 瀬々 起朗

論 文 名 : Endothelial Insulin Resistance Exacerbates Experimental Periodontitis  
(血管内皮におけるインスリン抵抗性は実験的歯周炎を増悪させる)

区 分 : 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

過去の研究から、糖尿病患者の歯周病罹患率は健常人と比較して有意に高く、疾患が重症化しやすいことは明らかであるが、その分子機序は十分に解明されていない。近年、歯肉局所においてもインスリン抵抗性(IR)が惹起され肥満・糖尿病関連歯周炎の病態形成に寄与する可能性が示唆されたが、その詳細な分子メカニズムは不明なままである。炎症時に好中球や単球などの免疫細胞が歯周組織内へ浸潤する際に重要な役割を果たす血管内皮細胞において、インスリンは白血球接着因子(CAMs)の1つであるVCAM-1発現を下方制御することが明らかになっている。そこで、インスリンは血管内皮細胞の炎症誘導性CAMs発現に対しても抑制的に働く、との作業仮説を設けた。本論文はこの仮説に基づき、血管内皮細胞におけるIRが、肥満・糖尿病関連歯周炎の病態形成に寄与するメカニズムを解明することを目的に検討を行った。

インスリン前処理したマウス腎小血管内皮細胞株(TKD2)では、*E. Coli* LPS(LPS)及びTNF $\alpha$ 刺激によるVCAM-1発現がPBS処理と比較して有意に抑制され、ヒト単球細胞株(THP-1)との細胞接着も有意に減少した。この抑制効果は、阻害実験からPI3K-Akt経路依存性であることが分かった。VCAM-1, ICAM-1, E-selectinに対する中和抗体で処理したTKD2細胞では、VCAM-1中和抗体処理条件下においてのみ、LPSおよびTNF $\alpha$ 刺激時のTHP-1細胞との細胞接着が有意に抑制された。高血糖培地にて処理したTKD2細胞ではPI3K-Akt経路選択的にIRが惹起され、インスリンによるLPS及びTNF $\alpha$ 誘導性のVCAM-1発現とTHP-1細胞との細胞接着に対する抑制効果が有意に減弱した。血管内皮細胞特異的インスリン受容体欠損(VEIRKO)マウスと同腹仔WTマウスの肺から単離・培養した血管内皮細胞においては、VEIRKOマウスの内皮細胞ではインスリン受容体発現が欠失しているため、インスリンによる炎症誘導性のVCAM-1発現抑制効果が認められなかった。次に、VEIRKO・WTマウスに絹糸結紮による実験的歯周炎を惹起させて比較検討した結果、VEIRKOマウスでは歯槽骨吸収量、歯肉の炎症誘導性遺伝子発現量、破骨細胞数、歯肉中の好中球浸潤がWTマウスと比較して有意に亢進した。それぞれのマウスの歯肉を採取し、*ex vivo*にてインスリン刺激を行った場合、VEIRKOマウスではAkt、FoxO1のリン酸化がWTマウスと比較して有意に減弱した。この結果からインスリンによる炎症誘導性VCAM-1の発現抑制にFoxO1リン酸化が関与することが示唆されたため、3か所のリン酸化部位を変異させた変異型FoxO1とFoxO1をTKD2細胞に過剰発現させて検討したところ、変異型FoxO1過剰発現細胞ではLPS・TNF $\alpha$ 誘導性VCAM-1発現およびTHP-1細胞との細胞接着に対するインスリンの抑制効果が消失した。

以上から、肥満・糖尿病状態では血管内皮細胞におけるインスリン抵抗性により、炎症誘導性VCAM-1発現制御が破綻し白血球の浸潤がより亢進することで結果的に歯周炎が増悪することが示唆された。本研究は、血管内皮細胞においてインスリンによるPI3K-Akt-FoxO1経路のリン酸化が炎症誘導性VCAM-1発現を制御することを初めて示したものであり、その成果は糖尿病関連歯周炎の病態解明の一助となるものである。