

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18513

研究課題名（和文）血管内皮細胞におけるインスリン抵抗性が歯周炎増悪に寄与する機序の解明

研究課題名（英文）The possible role of insulin resistance in vascular endothelial cells on exacerbation of periodontitis

研究代表者

新城 尊徳（Shinjo, Takanori）

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：20711394

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：血管内皮細胞では、インスリン前処理によりPI3K-Akt-FoxO1経路を介してLPS・TNF誘導性VCAM1発現が抑制された。高血糖状態で48時間培養するとインスリン抵抗性が惹起し、インスリン刺激時のLPS・TNF誘導性VCAM1発現抑制効果は減弱した。また、VCAM1発現変動と一致して、TKD2とTHP-1との細胞接着の変動が見られた。

VEIRKOマウスではWTマウスと比較して、歯肉中のインスリン受容体発現が約50%減少しており、ex vivoインスリン刺激時のAkt-FoxO1リン酸化は有意に減弱した。実験的歯周炎に伴う歯槽骨吸収は、VEIRKOマウスでより進行していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、歯肉構成細胞の一つである血管内皮細胞でのインスリン作用が感染性炎症によるVCAM1発現を制御しており、肥満や糖尿病などインスリン抵抗性が生じる環境下ではこの制御が破綻し、結果的に歯周炎が増悪することを見出した。この発見は、歯周組織におけるインスリン抵抗性が糖尿病関連歯周炎の病態基盤に重要な役割を持つことを示唆するものであり、学術的意義は大きい。さらに、歯肉局所のインスリン感受性の回復が歯周炎の進行抑制や治癒の促進に有用であることを示唆するものでもあり、新規治療法の開発に資すると考えられ、社会的意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：We found that LPS and TNF α -induced VCAM1 expression was significantly suppressed by insulin pretreatment via PI3K-Akt-FoxO1 pathway in TKD2 cells. Insulin resistance was induced by culturing under high glucose for 48 hours. Hyperglycemia-treated TKD2 cells showed less insulin action on LPS and TNF α -induced VCAM1 expression. Cell adhesion between TKD2 and THP-1 cells was regulated by insulin dependent on VCAM1 expression in TKD2 cells. Animal studies revealed that insulin receptor expression was decreased by 50%, and phosphorylation of Akt-FoxO1 pathway was suppressed in the gingiva of VEIRKO mice compared to those of WT mice under ex vivo insulin treatment. Experimental periodontitis was more exacerbated in VEIRKO mice than WT mice.

研究分野：歯周病学

キーワード：糖尿病関連歯周炎 インスリン抵抗性 血管内皮細胞 VCAM1 FoxO1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満・糖尿病人口は世界的に増加の一途を辿っている。また肥満・糖尿病患者は健常人よりも有意に歯周病罹患率が高く、進行しやすい。そのため、肥満・糖尿病関連性歯周炎に対する効果的な治療・予防戦略の構築が必須であるが、歯周炎が増悪する機序は脂質異常症・高血糖症・慢性炎症・インスリン抵抗性などの因子が複雑に交絡するため十分に解明されていない。一方、近年の研究報告より肥満・糖尿病状態では、主要なインスリン標的器官(肝・筋・脂肪)以外の組織でもインスリン抵抗性が惹起されることが明らかになり、インスリン抵抗性自体が肥満・糖尿病関連性疾患の病態形成に独立的に寄与する因子として注目されている。

本研究はこれらの知見を基に、血管内皮細胞特異的 IR 欠損(VEIRKO)マウスを用いて「血管内皮細胞におけるインスリン抵抗性がどのようなメカニズムで歯周病の増悪に寄与するのか」を、本研究課題の核心をなす学術的な「問い」に据えて、検討しようとするものである。

2. 研究の目的

本研究は、VEIRKO マウスを使用して、血管内皮細胞のインスリン抵抗性が肥満・糖尿病関連性歯周炎の病態増悪に寄与する機序を解明するとともに、同疾患の治療・進行予防に有用な制御因子を探索して新たな治療戦略の構築に繋げることを目的とする。

3. 研究の方法

①血管内皮細胞特異的インスリン受容体欠損(VEIRKO)マウスの系確立

JDC から供与された VEIRKO(Vascular Endothelial-Cadherin (VECad)-Cre^{+/-}-IR^{fl/fl})及び WT(IR^{fl/fl})マウスを交配して得られた凍結胚を生体化し、両マウスを得る。

②インスリンによる血管内皮細胞における LPS 誘導性接着因子発現動態への影響

マウス腎細小血管内皮細胞株 TKD2 を 0.1% FBS で飢餓状態に一晩おいたのち、100nM インスリン 30 分前処理の有無条件下で 10ng/ml TLR2 または 4 リガンド(Pam3CSK4, E.coli LPS) 刺激を 6 72 時間行い、インスリン刺激によって TLR2/4 リガンド誘導性白血球接着因子(VCAM1・ICAM1 など)の発現動態に変化が起こるか否かを qPCR・WB 法にて検討する。併せて、インスリンシグナル下流の PI3K および MAPK 経路のいずれが接着因子の動態変化に重要であるかを検証するため、PI3K・Erk 阻害剤(wortmannin, PD98059)を用いた検討も行う。加えて、実際にインスリンが TLR2/4 リガンド誘導性の白血球接着亢進に影響を及ぼすかどうか、ヒト単球細胞株 THP-1 を用いて、上記条件下で cell adhesion assay を行う。

③VEIRKO マウス・高脂肪食負荷マウスを用いた実験的歯周炎増悪の実証的検証

まず血管内皮細胞でのインスリン抵抗性が実験的歯周炎増悪に寄与するかどうかを検証するため、14 週齢の IR^{fl/fl}/VEIRKO 雄性マウスの上顎第二臼歯に 7-0 絹糸結紮を行う。検討項目としては、4,7,14 日後の骨吸収量を μ CT および実体顕微鏡下で、歯肉中の炎症、破骨細胞形成関連遺伝子発現レベルを qPCR 法で定量、また歯肉中の単球・マクロファージなど免疫細胞浸潤の変化を FACS・組織学的染色法により評価する。さらに 8 週間高脂肪食(HFD)負荷した IR^{fl/fl}

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

マウスでも同様の所見を検討する。

④初代培養 IR 欠損血管内皮細胞の単離とインスリン抵抗性の確認

VEIRKO および HFD マウスの血管内皮細胞におけるインスリン抵抗性を客観的に評価するため、IR^{fl/fl}・VEIRKO・HFD マウスの肺より初代培養肺胞血管内皮細胞を単離・培養する。これらの細胞を無血清培地で一晚培養後、100nM インスリンで 10 分間刺激を行い、IR リン酸化、Akt および Erk 経路の活性化および Akt 下流の FoxO1、のリン酸化をウェスタンブロット (WB)法にて比較検討する。さらに、インスリン・TLR2/4 リガンド処理を施し、cell adhesion assay を行う。

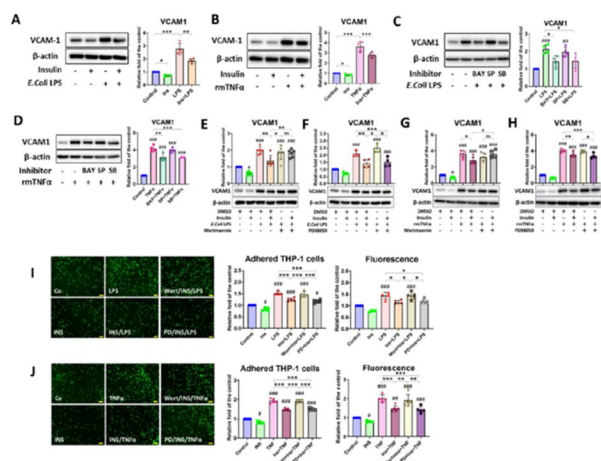
⑤インスリンによる血管内皮細胞における VCAM1 発現制御メカニズムの検討

インスリン刺激による炎症刺激誘導性 VCAM1 発現抑制メカニズムを解明するため、Akt 下流分子である FoxO1 に着目し、インスリン抵抗性下、VEIRKO マウス由来血管内皮細胞でインスリンによる FoxO1 のリン酸化と、THP-1 細胞の接着を確認する。次に、インスリンによる FoxO1 の 3 か所のリン酸化部位に変異を加えた変異型 FoxO1 と通常 FoxO1、ベクターのみのプラスミドをそれぞれ TKD2 細胞にトランスフェクションし、インスリン刺激時の Akt、Erk、FoxO1 リン酸化を検討する。さらに、それぞれを過剰発現させた TKD2 細胞と THP-1 細胞との接着を評価する。

4. 研究成果

①インスリンは血管内皮細胞における PI3K-Akt 経路の活性化を介して、LPS・TNF 誘導性 VCAM1 発現とそれを介した白血球との接着を下方制御する

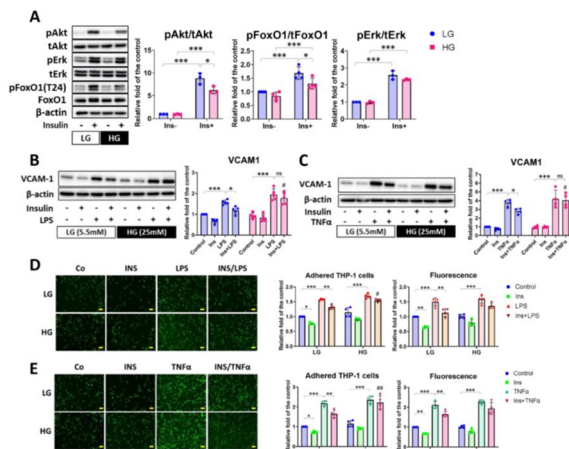
TKD2 細胞に 100nM インスリン前処理すると、10ng/ml E. coli LPS または 10ng/ml TNF 刺激による VCAM1 発現が有意に促成された(A,B)。また、TKD2 細胞における LPS・TNF による VCAM1 発現は、主に NF- κ B と p38MAPK 経路に制御されていた(C,D)。インスリンによるこの VCAM1 抑制効果は、Erk 阻害剤では変化は無く、PI3K 阻害剤処理によって打ち消された(E-H)。これらの VCAM1 の発現動向に一致して、THP-1 細胞との接着が変化した(I,J)。



②高血糖処理による選択的インスリン抵抗性は TKD2 細胞の VCAM1 発現の制御を破綻させる

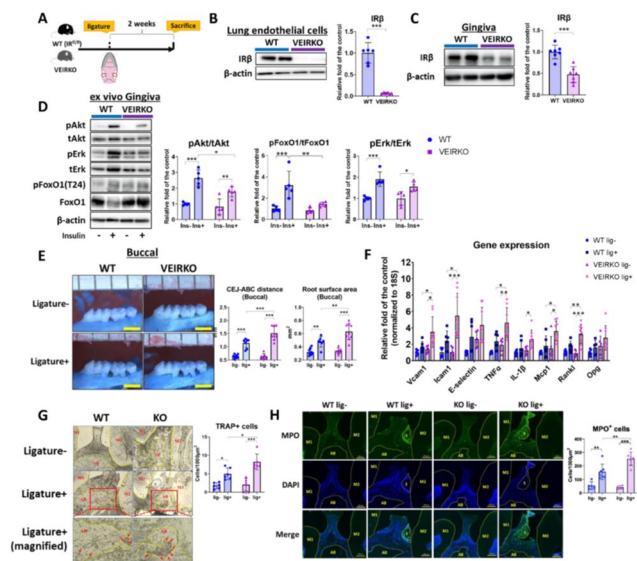
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

TKD2 細胞を 25mM D-glucose (高血糖) で 48 時間培養すると、インスリン刺激時の PI3K-Akt 経路活性化が有意に抑制され、選択的インスリン抵抗背の惹起が確認できた (A)。この条件では、インスリンによる LPS・TNF 誘導性 VCAM1 発現の抑制効果が減弱していた (B,C)。同じく、この VCAM1 発現変動に応じて、TKD2 細胞と THP-1 細胞間の接着は変動した (D,E)。



③ VEIRKO マウスは実験的歯周炎が増悪する

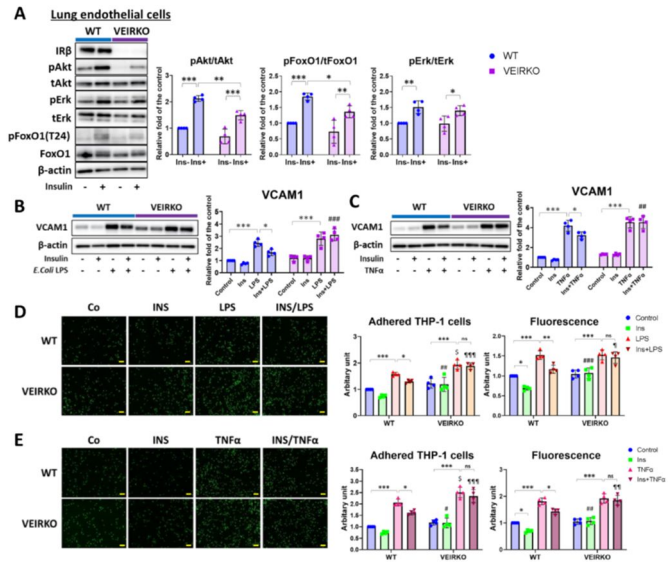
WT および VEIRKO マウスに 7-0 絹糸結紮による実験的歯周炎を惹起した (A)。VEIRKO マウスでの血管内皮細胞における IR ノックアウトを確認し (B)、各マウスの正常歯肉では VEIRKO マウスで IR 発現が約 50%減少していた (C)。VEIRKO マウスの歯肉では、インスリン刺激時の Akt-FoxO1 経路のリン酸化が WT マウス歯肉よりも減弱していた (D)。実験的歯周炎による歯槽骨吸収量は、WT マウスと比較して VEIRKO マウスでは約 50%増大していた (E)。実験的歯周炎に应答した炎症関連遺伝子発現は VEIRKO マウスで有意に高く、Rankl 発現も有意に高値であった (F)。この結果と一致して、VEIRKO マウスの歯槽骨周囲の破骨細胞数は有意に増加しているとともに (G)、同マウスの好中球の歯周組織内への浸潤量も有意に増加していた (H)。



様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

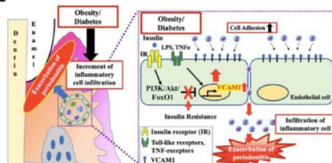
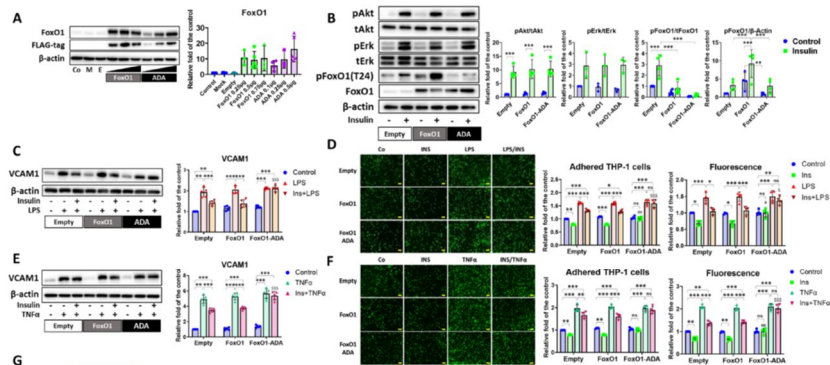
④ VEIRKO マウスの初代培養血管内皮細胞ではインスリンによる炎症刺激誘導性 VCAM1 発現抑制効果は見られない

VEIRKO・WT マウスの肺より初代培養血管内皮細胞(ECs)を単離・培養し、インスリン刺激を行った。VEIRKO マウスの ECs では、インスリン刺激時の Akt-FoxO1 経路のリン酸化が有意に減弱していた(A)。さらに、この細胞では、インスリンによる LPS・TNF 刺激時の VCAM1 発現抑制効果が見られなかった(B,C)。この結果と一致して、WT・VEIRKO マウスの ECs と THP-1 細胞との接着は変動した(D,E)。



⑤ FoxO1 はインスリンによる血管内皮細胞の LPS・TNF 誘導性 VCAM1 発現抑制効果における重要な因子である

マウス FoxO1 および変異型 FoxO1 の TKD2 細胞への導入効率を確認し(A)、それぞれを強制発現させた TKD2 細胞にインスリン刺激を行ったところ、変異型 FoxO1 では Akt のリン酸化は通常通り起るが、FoxO1 リン酸化が著しく抑制されたことを確認した(B)。変異型 FoxO1 過剰発現 TKD2 細胞では、インスリンによる LPS・TNF 刺激時の VCAM1 発現抑制効果が消失していた(C,E)。それに応じて、TKD2 細胞と THP-1 細胞との接着も変動した(D,F)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Park Kyoungmin, Li Qian, Lynes Matthew D., Yokomizo Hisashi, Maddaloni Ernesto, Shinjo Takanori, St-Louis Ronald, Li Qin, Katagiri Sayaka, Fu Jialin, Clermont Allen, Park Hyunseok, Wu I-Hsien, Yu Marc Gregory, Shah Hetal, Tseng Yu-Hua, King George L.	4. 巻 131
2. 論文標題 Endothelial Cells Induced Progenitors Into Brown Fat to Reduce Atherosclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Research	6. 最初と最後の頁 168 ~ 183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.121.319582	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishimura Yuki, Iwashita Misaki, Hayashi Masato, Shinjo Takanori, Watanabe Yukari, Zeze Tatsuro, Yamashita Akiko, Fukuda Takao, Sanui Terukazu, Sano Tomomi, Asano Tomoichiro, Nishimura Fusanori	4. 巻 59
2. 論文標題 XAF1 overexpression exacerbates diabetes by promoting pancreatic β -cell apoptosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Diabetologica	6. 最初と最後の頁 1275 ~ 1286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00592-022-01930-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Yukari, Fukuda Takao, Hayashi Chikako, Nakao Yuki, Toyoda Masaaki, Kawakami Kentaro, Shinjo Takanori, Iwashita Misaki, Yamato Hiroaki, Yotsumoto Karen, Taketomi Takaharu, Uchiyama Takeshi, Sanui Terukazu, Nishimura Fusanori	4. 巻 12
2. 論文標題 Extracellular vesicles derived from GMSCs stimulated with TNF- α and IFN- γ promote M2 macrophage polarization via enhanced CD73 and CD5L expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-17692-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Chikako, Fukuda Takao, Kawakami Kentaro, Toyoda Masaaki, Nakao Yuki, Watanabe Yukari, Shinjo Takanori, Sano Tomomi, Iwashita Misaki, Yotsumoto Karen, Shida Miyu, Taketomi Takaharu, Sanui Terukazu, Uchiumi Takeshi, Kanematsu Takashi, Nishimura Fusanori	4. 巻 10
2. 論文標題 miR-1260b inhibits periodontal bone loss by targeting ATF6 mediated regulation of ER stress	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 1061216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2022.1061216	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Li Rongzhi, Sano Tomomi, Mizokami Akiko, Fukuda Takao, Shinjo Takanori, Iwashita Misaki, Yamashita Akiko, Sanui Terukazu, Nakatsu Yusuke, Sotomaru Yusuke, Asano Tomoichiro, Kanematsu Takashi, Nishimura Fusanori	4. 巻 734
2. 論文標題 miR-582-5p targets Skp1 and regulates NF- B signaling-mediated inflammation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 109501 ~ 109501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2022.109501	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fu Jialin, Shinjo Takanori, Li Qian, St-Louis Ronald, Park Kyoungmin, Yu Marc G., Yokomizo Hisashi, Simao Fabricio, Huang Qian, Wu I-Hsien, King George L.	4. 巻 7
2. 論文標題 Regeneration of glomerular metabolism and function by podocyte pyruvate kinase M2 in diabetic nephropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e155260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.155260	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi Masato, Iwashita Misaki, Nishimura Yuki, Shinjo Takanori, Sano Tomomi, Yamashita Akiko, Fukuda Takao, Sanui Terukazu, Asano Tomoichiro, Nishimura Fusanori	4. 巻 9
2. 論文標題 Adipose-specific C-C motif chemokine ligand (CCL) 19 overexpression drives the mice to both insulin resistance and weight gain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e001871 ~ e001871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2020-001871	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sanada Taiki, Sano Tomomi, Sotomaru Yusuke, Alshargabi Rehab, Yamawaki Yosuke, Yamashita Akiko, Matsunaga Hiroaki, Iwashita Misaki, Shinjo Takanori, Kanematsu Takashi, Asano Tomoichiro, Nishimura Fusanori	4. 巻 22
2. 論文標題 Anti-inflammatory effects of miRNA-146a induced in adipose and periodontal tissues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100757 ~ 100757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100757	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yotsumoto Karen, Sanui Terukazu, Tanaka Urara, Yamato Hiroaki, Alshargabi Rehab, Shinjo Takanori, Nakao Yuki, Watanabe Yukari, Hayashi Chikako, Taketomi Takaharu, Fukuda Takao, Nishimura Fusanori	4. 巻 11
2. 論文標題 Amelogenin Downregulates Interferon Gamma-Induced Major Histocompatibility Complex Class II Expression Through Suppression of Euchromatin Formation in the Class II Transactivator Promoter IV Region in Macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 709-723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.00709	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Alshargabi Rehab, Sano Tomomi, Yamashita Akiko, Takano Aiko, Sanada Taiki, Iwashita Misaki, Shinjo Takanori, Fukuda Takao, Sanui Terukazu, Kishida Shosei, Nishimura Fusanori	4. 巻 10
2. 論文標題 SPOCK1 is a novel inducer of epithelial to mesenchymal transition in drug-induced gingival overgrowth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66660-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Alshargabi Rehab, Shinjo Takanori, Iwashita Misaki, Yamashita Akiko, Sano Tomomi, Nishimura Yuki, Hayashi Masato, Zeze Tatsuro, Fukuda Takao, Sanui Terukazu, Nishimura Fusanori	4. 巻 533
2. 論文標題 SPOCK1 induces adipose tissue maturation: New insights into the function of SPOCK1 in metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1076 ~ 1082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.09.129	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakao Yuki, Fukuda Takao, Zhang Qunzhou, Sanui Terukazu, Shinjo Takanori, Kou Xiaoxing, Chen Chider, Liu Dawei, Watanabe Yukari, Hayashi Chikako, Yamato Hiroaki, Yotsumoto Karen, Tanaka Urara, Taketomi Takaharu, Uchiumi Takeshi, Le Anh D., Shi Songtao, Nishimura Fusanori	4. 巻 122
2. 論文標題 Exosomes from TNF- α -treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 306 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2020.12.046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imagawa Mio, Shinjo Takanori, Sato Kohei, Kawakami Kentaro, Zeze Tatsuro, Nishimura Yuki, Toyoda Masaaki, Chen Shuang, Ryo Naoaki, Ahmed Al-kafee, Iwashita Misaaki, Yamashita Akiko, Fukuda Takao, Sanui Terukazu, Nishimura Fusanori	4. 巻 14
2. 論文標題 Epithelial-to-mesenchymal transition, inflammation, subsequent collagen production, and reduced proteinase expression cooperatively contribute to cyclosporin-A-induced gingival overgrowth development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1298813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2023.1298813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zeze T., Shinjo T., Sato K., Nishimura Y., Imagawa M., Chen S., Ahmed A.-k., Iwashita M., Yamashita A., Fukuda T., Sanui T., Park K., King G.L., Nishimura F.	4. 巻 102
2. 論文標題 Endothelial Insulin Resistance Exacerbates Experimental Periodontitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Dental Research	6. 最初と最後の頁 1152 ~ 1161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00220345231181539	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shinjo Takanori, Onizuka Satoru, Zaitzu Yumi, Ishikado Atsushi, Park Kyoungmin, Li Qian, Yokomizo Hisashi, Zeze Tatsuro, Sato Kohei, St-Louis Ronald, Fu Jialin, I-Hsien Wu, Mizutani Koji, Hasturk Hatice, Van Dyke Thomas E., Nishimura Fusanori, King George L.	4. 巻 72
2. 論文標題 Dysregulation of CXCL1 Expression and Neutrophil Recruitment in Insulin Resistance and Diabetes-Related Periodontitis in Male Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 986 ~ 998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db22-1014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Li Rongzhi, Sano Tomomi, Mizokami Akiko, Fukuda Takao, Shinjo Takanori, Iwashita Misaki, Yamashita Akiko, Sanui Terukazu, Nakatsu Yusuke, Sotomaru Yusuke, Asano Tomoichiro, Kanematsu Takashi, Nishimura Fusanori	4. 巻 734
2. 論文標題 miR-582-5p targets Skp1 and regulates NF- B signaling-mediated inflammation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 109501 ~ 109501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2022.109501	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 新城尊徳
2. 発表標題 九大歯学優秀研究者賞受賞講演 Regeneration of glomerular metabolism and function by podocyte pyruvate kinase M2 in diabetic nephropathy.
3. 学会等名 2022年度KOB・OBT・DDR合同国際シンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takanori Shinjo
2. 発表標題 Insulin Resistance and Obesity-Related Periodontitis: a Novel Molecular Basis and Potential Therapeutic Targets.
3. 学会等名 2022 IADR/APR General Session & Exhibition PRG Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新城尊徳、佐藤晃平、瀬々起朗、西村英紀
2. 発表標題 糖尿病性腎症モデルマウスを用いた歯周病による腎症増悪機構の解明
3. 学会等名 第76回日本口腔科学会学術集会 シンポジウム3「Periodontal MedicineのSDGsと未来」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今川 澗、新城 尊徳、山下 明子、佐藤 晃平、瀬々 起朗、西村 優輝、川上 賢太郎、岩下 未咲、西村 英紀
2. 発表標題 SPOCK1はシクロスポリンによる薬剤性歯肉増殖症において歯周炎症を介した歯肉肥厚と歯槽骨吸収を増大する
3. 学会等名 第65回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tatsuro Zeze, Takanori Shinjo, Kohei Sato, Mio Imagawa, Yuki Nishimura, Misaki Iwashita, Akiko Yamashita, Takao Fukuda, Terukazu Sanui, Fusanori Nishimura
2. 発表標題 Endothelial insulin resistance contributes to the pathogenesis of diabetes-related periodontitis
3. 学会等名 2022 IADR/APR General Session & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fu J, Shinjo T, Li Q, Park K, Yu MG, Yokomizo H, Huang Q, Wu IH, King GL
2. 発表標題 Podocyte Targeted Pyruvate Kinase M2 (PKM2) Activation Normalized Glomerular VEGF Expression, Mitochondrial Function, Fuel Metabolism, and Diabetic Nephropathy
3. 学会等名 82nd American Diabetes Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新城 尊徳、佐藤 晃平、西村 英紀
2. 発表標題 歯周炎による糖尿病性腎症増悪メカニズムの解明
3. 学会等名 日本歯科医学会 第37回「歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬々起朗、新城尊徳、西村優輝、佐藤晃平、今川滂、岩下未咲、山下明子、西村英紀
2. 発表標題 血管内皮細胞におけるインスリン抵抗性は炎症誘導性VCAM-1発現制御が破綻することで歯周炎増悪に寄与する。
3. 学会等名 第64回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤晃平、新城尊徳、西村優輝、瀬々起朗、今川滂、岩下未咲、山下明子、西村英紀。
2. 発表標題 実験的歯周炎により2型糖尿病モデルKK-Ayマウスの糖尿病性腎臓病は増悪する。
3. 学会等名 第64回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今川滂、新城尊徳、山下明子、西村優輝、瀬々起朗、佐藤晃平、岩下未咲、西村英紀。
2. 発表標題 SPOCK1は歯周炎における歯槽骨吸収と歯肉肥厚に関与する。
3. 学会等名 2021年度日本歯科保存学会秋季学術大会(第155回)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林千華子、福田隆男、渡邊ゆかり、川上賢太郎、豊田真顕、中尾雄紀、四本かれん、大和寛明、新城尊徳、讃井彰一、西村英紀。
2. 発表標題 歯肉幹細胞由来エクソソーム内包miR-1260bによる小胞体ストレス応答制御を介した歯槽骨吸収抑制作用。
3. 学会等名 2021年度日本歯科保存学会秋季学術大会(第155回)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinjo T, Van Dyke TE, Hasturk H, Nishimura F, King GL.
2. 発表標題 Insulin Resistance in Gingival Fibroblasts Aggravates Experimental Periodontitis in Mice.
3. 学会等名 99th General Session and Exhibition of the IADR. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村優輝、岩下未咲、林大翔、新城尊徳、瀬々起朗、佐野朋美、山下明子、西村英紀.
2. 発表標題 臍 細胞Xaf1が臍島機能および糖尿病発症に及ぼす影響.
3. 学会等名 2021年度日本歯科保存学会春季学術大会(第154回)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林千華子、福田隆男、渡邊ゆかり、川上賢太郎、豊田真頭、中尾雄紀、四本かれん、大和寛明、新城尊徳、讃井彰一、西村英紀.
2. 発表標題 歯肉幹細胞由来エクソソーム内包miR-1260bによる小胞体ストレス応答制御を介した抗炎症作用.
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 李栄智、佐野朋美、新城尊徳、岩下未咲、山下明子、福田隆男、西村英紀.
2. 発表標題 Identification of microRNA regulating NF- B pathway in macrophage.
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fu J, Shinjo T, St-Louis R, Li Q, Park K, Yokomizo H, Yu MG, Shah H, Wu IH, King GL.
2. 発表標題 Pyruvate Kinase M2 (PKM2) Enzymatic Activity Is Necessary to Improve Podocyte Mitochondrial Function and Glomerular Fuel Metabolism and Diabetic Nephropathy.
3. 学会等名 81th American Diabetes Association Scientific Sessions, (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新城尊徳
2. 発表標題 歯周病と糖尿病を関連付ける新たなキーファクター「インスリン作用」～ボストンでの3年間の留学生活.
3. 学会等名 第64回春季歯周病学会学術大会 第54回若手研究者の集い(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新城尊徳、佐藤晃平、瀬々起朗、西村英紀
2. 発表標題 糖尿病性腎症モデルマウスを用いた歯周病による腎症増悪機序の解明
3. 学会等名 第76回日本口腔科学会学術集会 シンポジウム「Periodontal Medicineの未来とSDGs」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新城尊徳、佐藤晃平、西村英紀
2. 発表標題 歯周炎による糖尿病性腎症増悪メカニズムの解明
3. 学会等名 第37回「歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新城尊徳、西村英紀
2. 発表標題 歯肉におけるインスリン抵抗性は歯周炎を増悪する
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinjo T, Van Dyke TE, Hasturk H, King GL, Nishimura F.
2. 発表標題 Insulin resistance in gingival fibroblasts exacerbates experimental periodontitis in mice.
3. 学会等名 第106回アメリカ歯周病学会共済日本歯周病学会・日本臨床歯周病学会2020年大会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新城尊徳、西村英紀
2. 発表標題 長期生存1型糖尿病患者群における歯周病重症度と糖尿病合併症との相関
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yokomizo H, Ishikado A, Shinjo T, Park K, Maeda Y, Li Q, Wu IH, Matsumoto M, Devkota S, Kostic A, King GL
2. 発表標題 White and Brown Rice Supplementation Changes High-Fat Diet induced Dysbiosis of Gut Microbiome and Improves Energy and Glucose Metabolism.
3. 学会等名 80th American Diabetes Association Scientific Sessions（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 St-Louis R, Fu J, Park K, Shinjo T, Ludeke J, Yokomizo H, Li Q, Wolfson E, King GL
2. 発表標題 Reversal of Diabetic Nephropathy in T2D db/db Mouse Model by Systemic Pyruvate Kinase M2 (PKM2) Activation
3. 学会等名 80th American Diabetes Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ishikado A, Shinjo T, Yokomizo H, Maeda Y, Park K, Qi W, St-Louis R, Li Q, King GL
2. 発表標題 IGF-1 Receptors, Not Insulin Receptors, on Mesangial Cells Are Accelerating Mesangial Expansion and Albuminuria in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice
3. 学会等名 80th American Diabetes Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fu J, Shinjo T, St-Louis R, Li Q, Park K, Yokomizo H, Zaitzu Y, Yu MG, Wu IH, Shah H, King GL
2. 発表標題 Activation of Mitochondrial Activities by Pyruvate Kinase M2 (PKM2) in Podocytes Improved Glomerular Metabolism and Diabetic Nephropathy
3. 学会等名 80th American Diabetes Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新城尊徳, 佐藤晃平, 横溝久, 瀬々起朗, 今川澗, 岩下未咲, 山下明子, 西村英紀
2. 発表標題 実験的歯周炎によって2型糖尿病モデルKK-Ayマウスにおける腎症は増悪する
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新城尊徳
2. 発表標題 糖尿病関連歯周炎の新たな病態基盤～インスリン抵抗性の観点から
3. 学会等名 第38回日本糖尿病合併症学会 シンポジウム6. 歯周病を取り巻く最新の話題と医科歯科連携（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新城尊徳
2. 発表標題 An emerging mechanism in diabetes-related periodontitis: the pathogenic role of insulin resistance in periodontal tissue
3. 学会等名 第71回国際歯科研究学会日本部会(JADR)総会・学術大会 Rising Scientist Session (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新城尊徳
2. 発表標題 セッション3 食事と口腔衛生から考える糖尿病 「歯周病と糖尿病の相互関係」
3. 学会等名 第6回日本抗加齢医学会九州地方会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 新城尊徳, 佐藤晃平, 瀬々起朗, Ahmed Al-kafee, 大塚穂佳, 岩下未咲, 西村英紀
2. 発表標題 歯周病による糖尿病性腎症の増悪に関する新たな分子メカニズム
3. 学会等名 第14回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会 ジョイントシンポジウム14 多職種コラボレーションで支える腎疾患患者の健口とは（招待講演）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 新城尊徳	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 -
3. 書名 FORUM 合併症 歯周病 歯周病と糖尿病の相互関係(3) 糖尿病プラクティス2022年11・12月号	

1. 著者名 新城尊徳	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 -
3. 書名 FORUM 合併症 歯周病 歯周病と糖尿病の相互関係(2) 糖尿病プラクティス2022年9・10月号	

1. 著者名 新城尊徳	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 -
3. 書名 FORUM 合併症 歯周病 歯周病と糖尿病の相互関係(1) 糖尿病プラクティス2022年7・8月号	

1. 著者名 新城尊徳	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学出版株式会社	5. 総ページ数 -
3. 書名 月刊糖尿病 2022年 特集 肥満・糖尿病・歯周病 インスリン抵抗性と歯周炎～新たな分子基盤～	

1. 著者名 新城尊徳、西村英紀	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 -
3. 書名 糖尿病・内分泌代謝科 2022年（特集）口腔ケアと生活習慣病Up-to-date 歯周病と糖尿病及び糖尿病合併症との関連性	

1. 著者名 新城尊徳、大山順子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 アルトマーク	5. 総ページ数 -
3. 書名 ファーマスタイル2022年 歯周病を知る - 知っておきたい歯周病の知識と全身疾患との関連	

1. 著者名 新城尊徳	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 120
3. 書名 糖尿病合併症としての歯周病 糖尿病プラクティス9・10月号	

1. 著者名 新城尊徳、西村英紀	4. 発行年 2020年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 325
3. 書名 第8章 糖尿病 ヒト常在菌層と生理機能・全身疾患	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Joslin Diabetes Center			