

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
552	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
Inhibition of NADPH oxidases prevents chronic ethanol-induced bone loss in female rats. メスラットで NADPH オキシダーゼ阻害が慢性エタノール摂取誘導性の骨量減少を抑える	
執筆者	
Chen JR, Lazarenko OP, Shankar K, Blackburn ML, Lumpkin CK, Badger TM, Ronis MJ.	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
<i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2011 Mar;336(3):734-42	
キーワード	
NADPH オキシダーゼ、エタノール、骨量減少、ラット	
要 旨	
<p>骨芽細胞においてエタノールが NADPH オキシダーゼ (Nox) を活性化し、活性酸素種 (ROS) が蓄積することが示唆されている。このことがエタノール暴露後に <i>in vivo</i> で観察される骨形成阻害と骨吸収増加に関与していると推察される。エタノールを含む液体飼料を胃内注入したメスのラットモデルにおいてエタノールは顕著に骨形成を減少させ、骨芽細胞依存性の破骨細胞分化を促進した。この影響は外因性の 17-<math>\beta</math>-estradiol の同時投与によって覆すことができた。さらに、抗酸化物である N-acetyl cystein (NAC) または特異的 Nox 阻害剤の diphenylene iodonium (DPI) の投与によって慢性エタノール投与による骨量減少が抑制された。エタノール処理は Nox1、2、4 の mRNA レベル、破骨細胞分化に必須である receptor activator of nuclear factor-<math>\kappa</math>B ligand (RANKL) のアップレギュレーションに関与した。非食細胞で発現する主要な Nox アイソフォームの Nox4 のタンパク質レベルは骨でエタノールによってアップレギュレーションされていた。17-<math>\beta</math>-estradiol、NAC、DPI はエタノールによってアップレギュレーションされた Nox と RANKL の発現レベルを抑制し、正常化した。また、<i>in vitro</i> でエタノールが直接、破骨細胞における Nox の発現をアップレギュレーションすることが明らかになった。破骨細胞を DPI で処理するとエタノールによる RANKL プロモーターの活性化が抑えられた。エタノールは RANKL 遺伝子発現を誘導し、破骨細胞の RANKL プロモーター活性化が ROS 依存的であった。以上より、Nox 発現と活性阻害が慢性エタノール投与によって誘導される破骨細胞依存性の骨量減少防止に重要であることが示唆された。</p>	