

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-820	15-201	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Alcohol inhibits osteopontin-dependent transforming growth factor- β 1 expression in human mesenchymal stem cells. アルコールはヒト間葉系幹細胞でのオステオポンチン依存性形質転換増殖因子(TGF)- β 1の発現を抑制する		
執筆者		
Driver J, Weber CE, Callaci JJ, Kothari AN, Zapf MA, Roper PM, Borys D, Franzen CA, Gupta GN, Wai PY, Zhang J, Denning MF, Kuo PC, Mi Z.		
掲載誌		
J Biol Chem. 2015 Apr 17;290(16):9959-73. doi: 10.1074/jbc.M114.616888.		
キーワード		PMID:
アルコール、間葉系幹細胞、骨折修復、TGF- β 1、オステオポンチン		25713073
要旨		
<p>目的: アルコール(EtOH)中毒は、外傷性疾患の罹患率や死亡率を増加させる危険要因であり、その原因の一部は EtOH による骨折治癒の抑制によると考えられる。動物モデルでの研究で、EtOH は骨折仮骨容量、直径、生物力学的強度を低下させることが示されている。骨の再構築や骨折治癒では、形質転換増殖因子(TGF)-β1やオステオポンチン(OPN)が重要な役割を果たしている。骨には間葉系幹細胞(MSC)が存在し、治癒過程で骨折部位へ動員される。MSC は骨折治癒で重要で、OPN の骨髄性亜鉛フィンガー転写因子(MZF)1を介した作用によって誘導される TGF-β1 の供給源として機能する。骨折治癒に対する EtOH の効果の分子的機序は、まだ十分に分かっていない。本研究は、MSC での OPN 依存性 TGF-β1 発現に影響を与える EtOH の役割について検討した。</p> <p>方法: 実験には、ヒト MSC 細胞を使用した。TGF-β1 タンパク量は ELISA 法、各々の mRNA レベルは定量 RT-PCR 法、転写活性の評価は Chip アッセイ、ルシフェラーゼレポーターアッセイで行った。マウスのアルコール骨折モデルは、雄性 C57Bl/6 マウスを使用し、EtOH (20% v/v)を腹腔内に3日間投与した後、麻酔・殺菌下で頸骨骨折処置を施した。7日後、脛骨骨折部位の組織学的検討を行った。</p> <p>結果: EtOH (25 mM, 24 時間曝露)は、MSC 細胞での OPN (180 ng/mL)による TGF-β1 の mRNA とタンパク質発現を抑制した。同様に、EtOH は OPN 誘導性 MZF1 mRNA 発現を抑制した。さらに、EtOH は、MZF 転写と MZF 依存性の TGF-β1 転写を抑制し、OPN による MZF1 のリン酸化を阻害した。また、PKA シグナルによる OPN 依存性 TGF-β1 発現の増強が見られたことから、OPN-MZF1 依存性情報伝達を介した TGF-β1 蛋白発現の増強には、PKA の活性化が関連していると考えられた。マウスを使用した in vivo の実験で、EtOH 処置はマウスの脛骨骨折後骨仮骨での TGF-β1 タンパク質発現を低下させた。</p> <p>結論: 本研究結果から、EtOH は MSC における OPN 依存性の MZF1 と TGF-β1 の機能を直接的な干渉による抑制を介して作用していることが結論づけられる。また、PKA シグナルが、MZF1 機能に連関する OPN を刺激するという本研究の知見は、PKA シグナルの調節による臨床介入治療の可能性を示している。</p>		