

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-820	17-207	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Novel Akt activator SC-79 is a potential treatment for alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. Akt 活性化剤 SC-79 はアルコールによる大腿骨骨頭骨壊死の治療で有効である		
執筆者		
Chen YX, Tao SC, Xu ZL, Yin WJ, Zhang YL, Yin JH, Gao YS, Zhang CQ.		
掲載誌		
Oncotarget. 2017; 8(19):31065-31078. doi: 10.18632/oncotarget.16075.		
キーワード		PMID:
エタノール、Akt 経路、大腿骨骨頭骨壊死、骨間葉系幹細胞、SC-79		28415692
要旨		
<p>目的: 大腿骨骨頭骨壊死(ONFH)は、患者の大腿骨骨頭の崩壊へと進行する破壊的な骨疾患である。アルコール摂取は、非外傷的な ONFH の主要危険因子である。しかし、アルコールによる ONFH の生理学的機序は不明である。Akt は、骨発達を調節している PI3 キナーゼ (PI3K) 経路の重要なキナーゼで、Akt の活性化には、膜との相互作用とセリン 473 (Akt-Ser473) およびチロニン 308 (Akt-Thr308) のリン酸化が必要とされる。Akt 情報の下流で作用しているのはグリコーゲン合成キナーゼ 3 (GSK3β) で、Wnt/β-カテニン情報経路に関与し、そのことによって骨形成を促進する。本研究は、アルコールによる ONFH の分子機序と ONFH に対する Akt 活性化剤 SC-79 の防御効果について検討した。</p> <p>方法: ヒト骨間葉系幹細胞 (hBMSC) と Sprague-Dawley 系ラット (8 週齢) を用いた。ラットへエタノールを Lieber-DeCarli 液体飼料で 6 週間投与後、左大腿骨を採取して実験に使用した。hBMSC の骨形成能力はアリザリンレッド染色で、細胞毒性と細胞増殖は細胞生存アッセイで測定した。ラット骨細胞での骨形成は、免疫蛍光-共焦点顕微鏡で解析した。タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果: エタノール処置 (50 mM) は、hBMSC で骨形成遺伝子の RUNX2 と OCN の発現を阻害し、骨分化を低下させ、細胞膜への Akt の動員を抑制し、Akt-Ser473 のリン酸化を低下させ、その結果として Akt/GSK3β/β-カテニン情報伝達経路を阻害した。ラットへのエタノール投与でも hBMSC での場合とほぼ同様の結果を示し、アルコールによる骨壊死が確認された。ラットへの SC-79 (10 μM、腹腔内投与) で、アルコールで生じた抑制は阻害された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、アルコールによる ONFH は骨間葉系細胞の Akt/GSK3β/β-カテニン情報伝達経路における Akt-Ser473 のリン酸化の抑制が関連していることを示している。また、Akt 活性化剤 SC-79 で、アルコールによる Akt の活性化抑制を修復することが可能で、アルコールによる ONFH の発生を阻止するために有効であると考えられる。</p>		