

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-820	16-229	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Chronic high dose alcohol induces osteopenia via activation of mTOR signaling in bone marrow mesenchymal stem cells. 慢性高用量のアルコールは骨髄間葉系幹細胞における mTOR 情報伝達の活性化を介して骨減少症を引き起こす		
執筆者		
Liu Y, Kou X, Chen C, Yu W, Su Y, Kim Y, Shi S, Liu Y.		
掲載誌		
Stem Cells. 2016; 34(8):2157-68. doi: 10.1002/stem.2392.		
キーワード		PMID:
アルコール消費、骨減少症、骨髄間葉系幹細胞、骨形成、脂肪生成、ラパマイシン		27145264
要旨		
<p>目的: 過剰な量のアルコールの慢性摂取は、骨量を低下させ、骨構造を障害し、そして、骨折の危険性を高める。一方、閉経後の女性での中程度のアルコール慢性摂取は、骨密度を改善し骨折を低下させる。このように、アルコールによる骨減少症の根底にある詳細な機序は、明白ではない。最近の研究では、PI3K-AKT-mTOR 系が骨恒常性の維持と骨芽細胞への分化能力を持つ間葉系幹細胞の系統的分化に関与していることが示されている。本研究は、これらに対する高用量のアルコール摂取の影響について検討した。</p> <p>方法: 雌性 C3H/HeJ マウス(6-8 週齢)を使用し、エタノール(5-30%)は飲料水として 4 週間投与して骨減少症を誘導した。骨の状態は、大腿骨をマイクロ-CT 法と組織染色で解析した。骨髄間葉系幹細胞 (BMMSC) をマウスから分離、培養して、10 週齢の免疫不全マウスへ移植し骨形成を解析した (<i>in vivo</i> BMMSC 媒介骨形成実験)。また、BMMSC を骨芽細胞分化培地または脂肪細胞分化培地で培養し、それぞれ、石灰化球の形成 (<i>in vitro</i> 骨分化実験) と脂肪細胞の形成、脂肪生成遺伝子 LPL と PPARγ の発現 (<i>in vitro</i> 脂肪細胞分化実験) を解析した。BMMSC へのエタノール処置は、10-100 mM を 3 日間行った。タンパク質はウエスタンブロット法と ELISA 法で、細胞数は Brdu ラベル化法で、細胞増殖率は MTT 法で、細胞アポトーシスは TUNEL 法でそれぞれ測定した。</p> <p>結果: <i>In vitro</i> で、高濃度 (>50 mM) のエタノールは、BMMSC の骨形成分化を抑制し、脂肪細胞分化を亢進し、マウス (<i>in vivo</i>) では高用量の 30%エタノール投与で骨減少症を生じた。BMMSC の骨形成/脂肪細胞系統分化の障害は、PI3K-AKT-mTOR 系情報伝達カスケードの活性化による Runx2 転写因子の発現低下と PPARγ の発現増強によることが示された。マウスへのラパマイシン投与による mTOR 経路の遮断は、アルコールによる BMMSC の骨形成/脂肪細胞系統分化の障害を回復し、骨減少症を改善した。</p> <p>結論: 本研究は、アルコールは BMMSC の系統分化を障害するという、これまでに知られていなかった機序を明らかにし、さらに、アルコールによる骨粗鬆症に対するラパマイシンを基にした薬物治療の有効性を示した。</p>		