

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-820	20-207	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
miR-136-3p targets PTEN to regulate vascularization and bone formation and ameliorates alcohol-induced osteopenia. miR-136-3p は PTEN を標的として血管新生と骨形成を制御しアルコールによる骨減少症を改善する		
執筆者		
Chen Y, Yu H, Zhu D, Liu P, Yin J, Liu D, Zheng M, Gao J, Zhang C, Gao Y.		
掲載誌		
FASEB J. 2020; 34(4):5348-5362. doi: 10.1096/fj.201902463RR.		
キーワード		PMID:
アルコール、骨減少症、microRNA、PTEN、血管新生、miR-136-3p、HUVEC、骨髄間葉系幹細胞(BMSC)、H型血管		32072664
要旨		
<p>目的:アルコール消費は、二次的な骨減少症を生じる主要な危険因子である。H型血管(内皮細胞)[内皮細胞マーカーのCD31とエンドムシンを高度に共発現している]が、血管新生と骨形成に関連しており、H型血管の減少と機能不全が骨減少症と関連していることが報告されている。我々は、骨髄間葉系幹細胞(BMSC)のPTENがアルコール性骨減少症(AO)で重要な役割を果たしていることを示した。しかし、その詳細な機序は不明で、本研究はこの点について、H型血管とマイクロRNA[骨減少症に関与することが示唆されている]に焦点を当てて検討を加えた。</p> <p>方法:ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)とヒトBMSCを用い、miR-136-3pの模倣物質と阻害物質、PTEN siRNAを遺伝子導入して実験を行った。PTENとmiR-136-3pの相互作用は二重ルシフェラーゼレポーターアッセイ(DLRA)で解析した。内皮血管細胞の管形成は、倒立顕微鏡を用いて測定した。HUVECの細胞遊走は、トランスウェルアッセイとスクラッチアッセイで解析した。石灰化はアリザリンレッド染色で、骨容量と骨皮質幅はマイクロコンピュータ断層撮影法で測定した。AOに対するAgomir-136-3p[化学修飾したmiR-136-3p]の治療効果は、モデルマウス(C57BL/6J)を用いて検討した。mRNAはRT-PCR法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果:AOモデルマウスでmiR-136-3pが減少し、HUVECとBMSCのエタノール処置(50 mM)によるmiR-136-3pの減少で、血管新生と骨形成分化が抑制された。DLRAの結果はmiR-136-3pの標的がPTENであることを示した。BMSCとHUVECのエタノールによる血管新生と骨形成の低下はmiR-136-3pで回復し、miR-136-3pが血管形成と骨形成分化を調節していることが示唆された。マウスモデルで、Agomir-136-3pは骨量(大腿骨遠位部の骨梁数と骨皮質幅)とH型血管形成の減少の回復し、AOを軽減した。BMSCでmiR-136-3p阻害物質はPTEN発現を増加し、一方、PTENの発現抑制でmiR-136-3pの活性化が消失し、骨形成分化を導き、miR-136-3p阻害物質の効果を回復した。HUVECで、miR-136-3p阻害物質は管形成とHUVECの細胞遊走を抑制し、また、PTENの発現抑制は管形成と細胞遊走を促進してmiR-136-3p阻害物質の効果を回復した。</p> <p>結論:本研究は、これまでで初めて、miR-136-3p/PEN系が血管新生と骨形成の調節で重要な役割を果たしていることを示した。miR-136-3p発現の減少は、PTENを増加し、H型血管を障害して、アルコールによる骨減少症での骨形成を遅延させる。miR-136-3p/PEN系はアルコールによる骨損失の治療標的になると考えられる。</p>		