

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-139	B-820	21-218	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
miR-4286 functions in osteogenesis and angiogenesis via targeting histone deacetylase 3 and alleviates alcohol-induced bone loss in mice. マウスで miR-4286 はヒストン脱アセチル化酵素 3 を標的として骨形成と血管新生で機能してアルコールによる骨減少を軽減する			
執筆者			
Yu H, Wang K, Liu P, Luo P, Zhu D, Yin J, Yang Q, Huang Y, Gao J, Ai Z, Chen Y, Gao Y.			
掲載誌			
Cell Prolif. 2021; 54(6):e13054. doi: 10.1111/cpr.13054.			
キーワード			PMID:
アルコール、骨減少症 osteopenia、血管新生、miR-4286、HDAC3、BMSC、HUVEC			33973278
要旨			
<p>目的:アルコール消費は、早期骨減少症の主要原因である。骨間葉系幹細胞(BMSC)は、骨恒常性を維持し、骨形成骨芽細胞へ分化して骨再構築で重要な役割を果たしている。アルコール誘発性骨減少症では BMSC の数や活性が障害されている。しかし、アルコールによる骨減少症の詳細な機序は分かっていない。マイクロ RNA(miRNA)は骨恒常性と、動的な血管新生での同化作用過程と異化作用過程の進行を調整している。また、miRNA が血管新生を介してアルコール誘発性骨減少症を調節していることが報告されている。本研究は、アルコールによる骨減少での miR-4286 の保護的役割とその機序について検討した。</p> <p>方法:BMSCとヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を使用し、miR-4286とアルコールの効果を <i>in vitro</i> のアッセイ系(細胞増殖[CCK-8 アッセイ]、qRT-PCR、ウエスタンブロット、骨形成[ALP 活性]、血管新生[管形成アッセイ])で検討した。細胞組織は免疫蛍光染色法で解析し、HUVEC の遊走能は創傷治癒アッセイとトランスウエルアッセイで評価した。また、miR-4286 によるヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)3の直接的な調節を、HEK293T細胞を用いた二重ルンフェラーゼレポーターアッセイ(DLRA)で検討した。また、C57BL/6マウス(<i>in vivo</i>)でアルコール(30%エタノール、6週間)による骨減少に対するmiR-4286(agomir-4286[化学修飾したmiR-4286])の静脈内投与の保護効果を、放射線画像アッセイと病理組織学アッセイで検討した。</p> <p>結果:エタノール(100 mM/L)は BMSC の増殖と骨形成を劇的に阻害し、HUVEC の増殖と脈管形成を障害した。しかし、BMSC と HUVEC の miR-4286 (50 nM/L) 処置で、アルコールによる阻害効果は消失した。また、BMSC の HDAC3 阻害薬 Nexturastat A 処置で、アルコールで生じた骨形成と脈管形成の阻害は回復し、アルコール阻害が HDAC3 仲介性であることが示された。さらに、HEK293T での DLRA の結果は、HDAC3 は miR-4286 の直接的結合標的であることを示した。マウスの agomir-4286 処置はアルコール誘発性骨減少を防止した。</p> <p>結論:本研究は、これまでで初めて、miR-4286 は、密接な骨形成-血管形成経路を介して機能して、HDAC3 を調節してアルコールによる骨減少を軽減することを示した。miR-4286 はアルコール誘発性骨減少の有効な診断マーカーであり、治療標的になると考えられる。</p>			