

miR-1260b inhibits periodontal bone loss by targeting ATF6 β mediated regulation of ER stress

林, 千華子

<https://hdl.handle.net/2324/6787520>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (歯学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : © 2022 Hayashi, Fukuda, Kawakami, Toyoda, Nakao, Watanabe, Shinjo, Sano, Iwashita, Yotsumoto, Shida, Taketomi, Sanui, Uchiumi, Kanematsu and Nishimura. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.



氏 名 : 林 千華子

論 文 名 : miR-1260b inhibits periodontal bone loss by targeting ATF6 β
mediated regulation of ER stress

(miR-1260b は小胞体ストレス制御関連の ATF6 β を介して
歯周炎の骨吸収を抑制する)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

我々は先行研究において、ヒト歯肉幹細胞 (hGMSCs) への TNF- α 処理によるネガティブフィードバック機構によりエクソソームの抗炎症能が増強し、エクソソーム内包 miR-1260b の発現亢進がマウス歯周炎モデルにおける歯槽骨吸収に重要であることを確認した。miR-1260b による歯槽骨吸収抑制効果の詳細を解明するため、miRNA 標的 Database (miRDIP) 検索で上位標的遺伝子群の検証を行ったところ、miR-1260b が小胞体 (ER) ストレス制御遺伝子・活性化転写因子 (ATF6)- β を標的とすることを確認した。歯周炎組織において ER ストレスの亢進することが報告されているため、本研究では、miR-1260b による ATF6 β を介した ER ストレス制御を介した歯周炎抑制効果について検証を行うこととした。

マウス歯周炎モデルにおいて、絹糸結紮周囲の歯周組織で ATF6 β の発現が強く誘導されることを確認した。そこで、miR-1260b を局所投与した結果、歯根膜組織における ATF6 β の発現抑制及び歯槽骨吸収の抑制が確認された。さらに、ATF6 β -siRNA の注入により歯周組織における ATF6 β の発現抑制を行ったところ、有意な歯槽骨吸収の抑制が確認された。ヒト初代歯根膜細胞 (hPDLCs) においても、miR-1260b 導入による ATF6 β の mRNA 発現抑制効果を確認した。また、miR-1260b は ER ストレス誘導剤であるツニカマイシンによる活性化 ATF6 β の核移行を抑制することを確認した。hPDLCs におけるツニカマイシン刺激による RANKL の発現誘導が確認されたが、ATF6 β -siRNA による ATF6 β の発現抑制で RANKL の発現が有意に減少した。ツニカマイシン刺激 hPDLCs 培養上清により、ヒト CD14+ 末梢血由来単球の破骨細胞分化及び破骨細胞を介した骨吸収が促進されたことより、miR-1260b/siATF6 β hPDLCs 培養上清下では抑制されることを確認した。

以上から、hPDLCs における小胞体ストレスが RANKL の発現亢進を介して破骨細胞分化を促進することを確認した一方、miR-1260b が標的である ATF6 β 抑制を介して小胞体ストレス応答を制御することで破骨細胞の分化を抑制することが明らかとなった。以上から、miR-1260b が歯周炎における歯槽骨吸収抑制のための有用なツールとなる可能性が示唆された。