

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)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	山座 孝義
	副 査	九州大学	教授	前田 英史
	副 査	九州大学	教授	福本 敏

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腫瘍壊死因子アルファで前処理したヒト歯肉幹細胞から抽出した細胞外小胞を歯周炎モデルマウスの歯肉に局所投与すると、著しく歯槽骨の吸収を抑制することが報告されている。特にこの細胞外小胞に含まれる microRNA-1260b (miR-1260b) がこの骨吸収の抑制機構において重要であることが示唆されている。そこで本研究では、miR-1260b による歯槽骨の吸収抑制効果のメカニズムを明らかにすることを目的とした。まず miRNA ターゲットデータベースを用いた検索で上位標的遺伝子群の検証を行ったところ、miR-1260b が小胞体ストレス制御遺伝子・活性化転写因子の一つである activating transcription factor 6 β (ATF6 β) を標的とすることが考えられた。また歯周炎組織では、小胞体ストレスの亢進が報告されており、ATF6 β による小胞体ストレスにより惹起される歯槽骨の吸収が、miR-1260b により抑制的に制御されるか否かを検証した。

絹糸結紮法による歯周炎モデルマウスにおいて、結紮絹糸周囲の歯周組織で ATF6 β の発現が亢進していた。そこで miR-1260b を結紮後 0 および 3 日後に結紮歯周囲歯肉に注入投与すると、歯周組織における ATF6 β の発現ならびに歯槽骨の吸収がともに抑制された。ATF6 β 遺伝子に対する small interface RNA (siATF6 β) の局所注入によって歯槽骨の吸収が顕著に抑制された。ヒト初代歯根膜細胞 (human periodontal ligament cells; hPDLCs) の培養系において miR-1260b を導入すると、ATF6 β mRNA の発現が抑制された。ツニカマイシン (tunicamycin; TNM) により小胞体ストレスを誘導させた hPDLCs では、miR-1260b を導入することで断片化 ATF6 β の核移行が抑制された。hPDLCs では TNM 刺激により receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) の発現が誘導されたが、siATF6 β 刺激により RANKL の発現が顕著に減少した。ヒト CD14 陽性単球を用いた破骨細胞誘導系において TNM 刺激下の hPDLC 培養上清を添加したところ、破骨細胞の分化ならびに骨吸収が促進された。一方 TNM 刺激下において miR-1260b 導入または siATF6 β 処理した hPDLC 培養上清を添加したところ、ヒト CD14 陽性単球による破骨細胞の分化ならびに骨吸収の亢進が抑制された。

以上の結果から、miR-1260b が歯周炎における小胞体ストレスを制御し、歯槽骨の吸収を抑制する有用なツールとなる有意義な知見を得られた点に新規性があり、よって、博士 (歯学) の学位授与に値すると判断された。