

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：37114  
研究種目：基盤研究(A) (一般)  
研究期間：2017～2019  
課題番号：17H01595  
研究課題名(和文)骨・腸・代謝連関による糖脂質代謝異常の予防戦略

研究課題名(英文) Roles of osteocalcin for energy metabolism

研究代表者

平田 雅人 (Hirata, Masato)

福岡歯科大学・口腔歯学部・客員教授

研究者番号：60136471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,800,000円

研究成果の概要(和文)：骨ホルモン、オステオカルシン(GluOC)を継続投与すると高脂肪食で飼育したマウスのメタボ状態が改善することを報告した。本研究では、GluOCが脂肪細胞を小型化し、隣接した巨大脂肪細胞を“間引き”するように細胞死に導いて、残った小型脂肪細胞がアディポネクチンの分泌を亢進することを見出した。GluOCによるメタボ状態の改善効果がGluOCによる直接的効果というよりも、消化管ホルモンであるGlucagon-like peptide-1(GLP-1)の作用を介した作用が大きいことを明らかにした。妊娠母体のGluOC投与は仔の成長後のメタボ状態を改善することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、オステオカルシンの内分泌作用のメカニズムの一端を解明した。特に脂肪細胞への直接的な作用において、高濃度のオステオカルシンが巨大脂肪細胞の細胞死(ネクロトーシス)を誘導するシグナリング経路を解明した学術的意義は大きい。また、オステオカルシン投与が全身的なメタボ状態(空腹時血糖、耐糖能、インスリン抵抗性など)を改善するのは、直接的効果ではなく、消化管ホルモンであるGLP-1を介する効果が大きいという発見の意義も大きい。加えて、疾病胎児起源説におけるオステオカルシンの有益性に関する発見も興味深い。今回の成果は、生活習慣病に対する新たな生理・薬理的アプローチにつながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Osteocalcin is a bone-derived hormone that in its uncarboxylated form (GluOC) plays an important role in glucose and energy metabolism by stimulating insulin secretion and pancreatic beta-cell proliferation. In the study (1) We clarified the molecular mechanism by which GluOC triggered cell death of adipocytes, thus resulting in the decrease of abdominal adipose tissues and the increase of adiponectin secretion. (2) We showed that the beneficial effect of GluOC on metabolic status such as insulin secretion, glucose tolerance and others is mediated predominantly by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) signaling, rather than direct effect by GluOC itself. (3) We observed that maternal diet during pregnancy influenced the health of offspring in adulthood, and administration of GluOC during gestation improves metabolic status in female offspring mice in adulthood, indicating that beneficial effects of GluOC administration on metabolic status are transmitted to the offspring beyond generation.

研究分野：歯科基礎医学

キーワード：オステオカルシン インスリン インクレチン メタボリックシンドローム 糖・脂質代謝 脂肪細胞 エピゲノム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

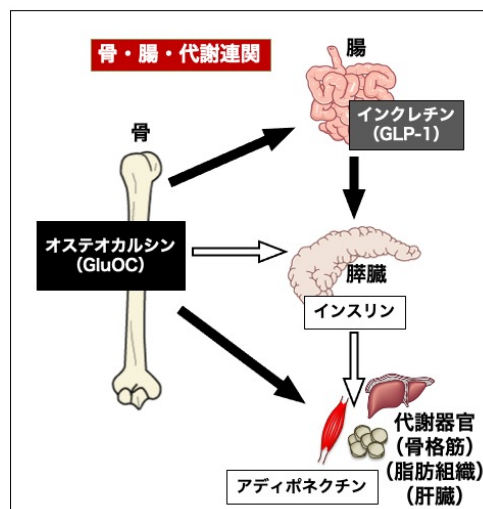
## 1. 研究開始当初の背景

肥満とそれに起因するメタボリックシンドローム (メタボ) は、QOL を著しく低下させるとともに生命の危機にも繋がる合併症を併発する。摂食と代謝 (消費) のアンバランスに起因することは明らかで、これらの調節機構の解明は、予防や治療に関する新しい概念を生み出す可能性がある。したがって多方面からの研究成果が求められる。

最近になって骨代謝とエネルギー代謝を繋ぐ報告が相次いだ: 骨芽細胞が合成・分泌するオステオカルシン (osteocalcin, OC) がインスリン分泌を亢進するという報告である<sup>(1-3)</sup>。OC にはグルタミン酸残基が  $\gamma$ -carboxyl 化された Gla 型 (GlaOC) とされていない Glu 型 (GluOC) の2種類があり、大部分は骨基質に埋もれている。わずかな量が血液中を循環し、2種類のうち GluOC がインスリン分泌を促す。

GluOC によるインスリン分泌亢進の報告を受けて、血中 OC 量とヒトのメタボ状態との関連に関する疫学研究が行われ、数年の短い期間に 100 報以上の論文が世界中から発表され<sup>(4)</sup>、注目の高さが伺える。そんな中、我々は独自の発見 (下記) をして注目を集めている (下図参照; 太矢印が我々の発見)。

- ① GluOC は腸管の内腔と基底膜の両側から GluOC の受容体 GPRC6A (G タンパク共役型受容体) を刺激してインクレチン GLP-1 を分泌し、インスリン分泌に至る<sup>(5,6)</sup>。
- ② GluOC はペプチドであるが、経口投与してもマウスの糖・脂質代謝が改善される<sup>(6)</sup>。
- ③ GluOC は脂肪細胞に作用して、転写因子 PPAR $\gamma$  の発現を促してインスリン感受性を高めるアディポネクチン分泌を亢進する<sup>(7)</sup>。
- ④ GluOC の有効作用には性差がある。メスにおいて顕著で、オスでは性ホルモン (テストステロン) の分泌を促すとともに、糖・脂質代謝に悪影響がある<sup>(8)</sup>。



研究の進展と共に新たな疑問点が浮き彫りにされた。

GluOC が脂肪細胞に作用する際に、高濃度ではアディポネクチンの分泌がむしろ抑制されることを観察した。この原因として低濃度と高濃度では受容体が異なるのか? GluOC の濃度によって共役する G タンパクの種類が違うのか? あるいは他に原因があるのか? などが未解明である。また、GluOC によるメタボ改善作用に当たってインクレチン GLP-1 はどの程度関与するのか? などについても未解明である。

## 2. 研究の目的

本研究では、(1) 脂肪細胞に対する GluOC 効果の濃度による相違の解明; (2) 全身のメタボに対する GluOC 効果に GLP-1 がどの程度関与するのかについて解明することを目指した。これらの成果によって、骨 (GluOC)  $\rightarrow$  腸 (GLP-1)  $\rightarrow$  代謝連関からメタボ予防・治療の戦略を希求する。

## 3. 研究の方法

(1) GluOC 濃度の相違による脂肪細胞に対する作用の実験: 3T3-L1 細胞を所定の方法で脂肪細胞に分化させて用いた。3T3-L1 脂肪細胞を GluOC で一定時間刺激した後に位相差顕微鏡で観察し、細胞数を計測した。また、タイムラプス位相差顕微鏡によって脂肪細胞の形態学的変化を継続的に観察した。刺激後の細胞抽出液に存在する種々のシグナリング分子やリン酸化酵素の量的変化やリン酸化程度の変化は、それぞれの特異的抗体によって定量化した。他に活性酸素や過酸化脂質などについても所定の方法によって測定した。

(2) GluOC によるメタボ改善効果に対する GLP-1 の関与に関する実験: GLP-1 受容体 (GLP-1R) のノックアウト (GLP-1R KO) マウスを用いた。GLP-1R KO マウス (8週齢) に対して4~7週間にわたって毎日 GluOC を経口投与した。耐糖能試験 (4週間後)、インスリン抵抗性試験 (5週間後)、インスリン分泌試験 (6週間後) などを行った。膵臓のラ氏島のインスリン染色、脂肪や肝臓の組織学的観察に加えて脂質分解酵素の発現や炎症性指標の分子の発現程度などについては7週間後に摘出した器官

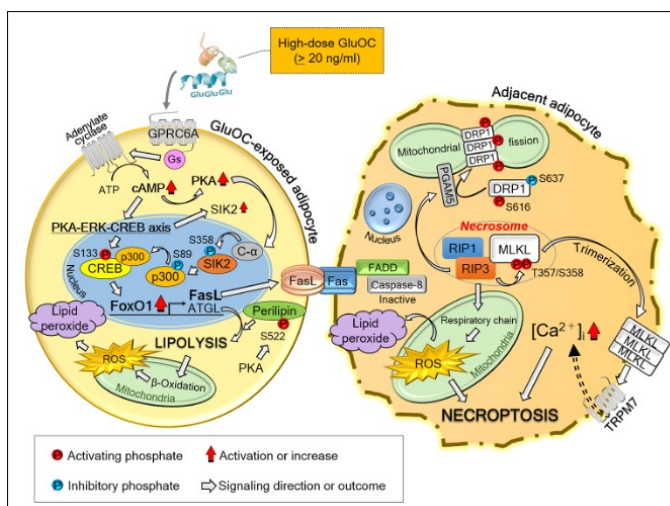
を用いて検討した。他に摘出肝臓の explant や肝細胞株を用いて GluOC 刺激、GLP-1R 刺激性ペプチドによる転写因子やコファクターの発現についても検討した。

#### 4. 研究成果

**(1) 脂肪細胞に対する GluOC 作用:** 初めに細胞数や細胞形態変化などを調べた。低濃度 GluOC (5~10 ng/mL) を添加した脂肪細胞では、脂肪滴の小型化は認められたが、細胞数に変化は認めなかった。一方、高濃度 GluOC (>20 ng/mL) を添加した場合には、著明な脂肪滴の小型化と共に約 30 % 程度の細胞数の減少が認められた。アポトーシスを誘導することで知られているスタウロスポリンは無効であったので、アポトーシスではない細胞死が想定される。次いで、脂肪酸分解や細胞死に関わる分子群の発現を調べたところ、脂肪酸分解に関わる分子群のうち、perilipin や CGI-58 に変化はなかったが、ATGL (adipocyte triglyceride lipase) とリン酸化 perilipin は GluOC の濃度依存的に増加した。一方、細胞死に関わる分子、FasL は高濃度 GluOC 添加時にのみ著明に認められ、また FasL の発現を促す転写因子 FoxO1 の発現も同様に認められた。これらの現象は siRNA 処理によって GPRC6A をノックダウンした脂肪細胞では認められなかったので、GluOC 濃度の高低に依らず同じく GPRC6A を受容体として作用する事が示唆された。また、GluOC 添加による細胞内 cAMP の濃度上昇や CREB (cyclic AMP responsive element) のリン酸化は濃度依存的であったし、高濃度 GluOC 添加の場合でもリン酸化酵素 (cAMP 依存性や ERK など) の阻害剤の影響は、低濃度の場合と同様であった。この結果は、共役する G タンパクも変わらないであろう事を示唆する。そこで、細胞死の区別と高濃度 GluOC 添加時に観察される細胞死に関わる分子群の発現などに関して検索を進めた。

先にも書いた様にスタウロスポリンは無効であったのでアポトーシスではない。ネクローシスであると思われるが、非特異的ではなく高濃度 GluOC によってもたらされるので リガンド依存性ネクローシス、いわゆるネクローシス (necroptosis) であると思われる。さて、CREB は転写コファクターとしてしばしば、CRTC2 (cAMP-regulated transcriptional co-activator2) や p300 を利用する。GluOC 添加時のこれらの分子の細胞内局在とリン酸化程度を検討した。CRTC2 は常に細胞質中に局在していたので、この細胞では転写コファクターとしては作用しない事が推察される。一方、p300 はリン酸化された状態で核内に局限していたが、高濃度 GluOC を添加した時にのみ p300 の顕著な脱リン酸化が認められた。p300 をリン酸化する SIK2 (salt-inducible kinase 2) は細胞質中の局在が多く、GluOC 添加によってリン酸化されるが、核内にもわずかに存在し、高濃度の GluOC を添加した時にのみ顕著なリン酸化をもたらした。SIK2 をリン酸化する cAMP 依存性キナーゼ (基本的には細胞質中に存在) の触媒サブユニット (C-subunit) が高濃度 GluOC を添加した時にのみ、核内に移行していた。これらの結果から、『**高濃度 GluOC → C-subunit 核内移行 → SIK2 リン酸化 (活性抑制) → p300 脱リン酸化**』という道筋が示唆された。Homogenous time-resolved fluorescent resonance energy transfer (HTRF) technology による p300 と CREB の会合も確認し、この会合によってもたらされる FoxO1 の発現 (ChiP-mRNA sequencing による) と p300 阻害剤による FoxO1 の発現抑制なども観察した。したがって『**脱リン酸化 p300 と CREB の会合 → FoxO1 の転写亢進**』も明らかになった。FoxO1 の発現亢進によって細胞死に関わる FasL の発現が亢進し、FasL は細胞膜に局在することも FoxO1 の阻害剤の影響や FasL の免疫染色などによって確認した『**FoxO1 → FasL 発現亢進と細胞膜局在 → ネクローシス**』。

次いで、Fas-FasL によるネクローシスに至るシグナリングについて検討した。添加する GluOC 濃度が高い時にのみ、ネクローシスを仲介する mixed-lineage kinase domain-like protein (MLKL) のリン酸化が誘導され、その結果として3量体が形成される事を確認した。receptor-interacting protein kinase (RIP)1 と RIP3 は量的には GluOC によって変化しないが、このキナーゼの阻害剤である necrostatin-1 によって MLKL のリン酸化と3量体の形成が抑制されて細胞死が抑制されたので、MLKL と共にネクロソームを形成する事が確認された。FasL の中和抗体を添加すると MLKL のリン酸化ならびに細胞死が抑制された。MLKL



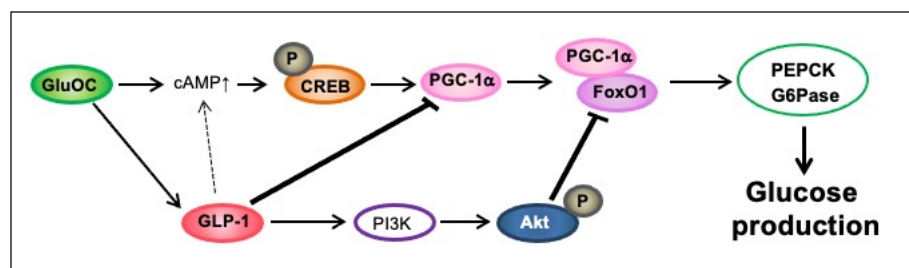
の活性化に次いで惹起される transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) の活性化、カルシウム流入、活性酸素産生、過酸化脂質、ミトコンドリア断片化などの典型的なネクローシスの過程を観察した。図に高濃度 GluOC による隣接した肥大化脂肪細胞の細胞死に至る仕組みを示した<sup>(9)</sup>。

**(2) GLP-1 の関与に関する実験:** 先行研究で、我々は予め GLP-1 受容体の抑制性ペプチドである exendin(9-39) を投与しておくこと、GluOC の継続投与によるメタボ改善効果が減弱化されることを認め、GluOC 作用には GLP-1 シグナリングが重要であることを示していた<sup>(6)</sup>。本研究では、GLP-1 受容体の遺伝子欠損 (GLP-1R KO) マウスを Dr D. J. Drucker 博士 (Lunenfeld Tanenbaum Research Institute of Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada) より入手して用いた。

初めに、GluOC を4~6週間にわたって継続投与したマウスについて空腹時血糖値を測定し、耐糖能試験 (GTT, glucose tolerance test)、インスリン抵抗性試験 (ITT, insulin tolerance test)、インスリン分泌試験 (GSIS, glucose-stimulated insulin secretion) を順次行った。対照として用いた野生型マウスでは、これまでの観察同様にこれらの指標の改善が認められたものの、KO マウスでは無効であったと言うよりは、むしろ GluOC を投与することによって空腹時血糖値は高くなり、GTT や ITT において若干の増悪を認めた。ブドウ糖によって誘発されるインスリン分泌では、GluOC 投与による抑制 (上記の血糖値上昇と GTT/ITT の増悪を説明できる) は見られなかったが、野生型では見られる GluOC の継続投与によるラ氏島面積 (体積) の増大とインスリンの増量は観察されなかった。これらの結果は、糖代謝指標の悪化はインスリン分泌の不全によるものではないことを示唆する。

GluOC 投与7週間後に摘出した脂肪組織について、組織学的に調べたところ脂肪細胞はやや巨大化し、炎症性指標 (TNF $\alpha$  や F4/80 など) の増加が認められた。摘出肝臓では、脂肪滴の沈着が認められた。遺伝子の発現レベルを調べたところ、脂肪組織と同様に TNF $\alpha$  の増加と共に転写因子コファクターの PGC1 $\alpha$  と糖新生に関わる G6Pase (glucose 6-phosphatase) の増加を認めた。そこで、改めてマウスに4週間にわたって GluOC を継続投与して PTT (pyruvate tolerance test) を行った。KO マウスでは PTT の増悪が認められ、GluOC 投与による糖新生の亢進が示唆された。次いで、摘出肝臓から調製した肝 explant や肝細胞株 (Hepa1-6) を用いて実験を進めた。GluOC 添加は PGC1 $\alpha$  や FoxO1 の発現を増やし、その転写因子とコファクターの組み合わせで発現が促進される糖新生系酵素の増加を認めた。しかし、その際に GLP-1 (あるいはその類似ペプチド) を添加すると抑制されることを認めた。FoxO1 のリン酸化レベルは活性レベルと逆相関するが、GLP-1 (あるいはその類似ペプチド) を添加するとリン酸化レベルが上昇 (転写活性は低下) した。

これらの結果から、GluOC それ自体に本来は糖新生系を亢進する作用があり、その効果を GluOC で分泌が亢進する GLP-1 によって、その作用が抑えられているという事が想定された (下図)<sup>(10)</sup>。



さて、我々は以前からマウスへの GluOC の継続投与によって糖・脂質代謝の改善効果があることを観察してきた<sup>(5,6,8)</sup>。この効果は雌マウスにおいて顕著であり、雄ではむしろ改悪作用が認められることを報告した<sup>(8)</sup>。一方、GluOC は雌雄無関係に、脂肪細胞に対しては直接的作用によってアディポネクチンの発現誘導、脂肪酸の分解促進、肥満脂肪細胞の細胞死の誘導といった代謝改善作用を発揮する<sup>(7,9)</sup>。したがって、本研究で観察された GLP-1R KO マウスの内臓脂肪組織の変化は、GluOC の脂肪組織への直接的作用ではなく、高血糖状態がもたらした二次的変化であろうと思われる。

GLP-1R KO マウスを用いた本研究も雌マウスを用いた。雄マウスでは実験していないので、推察の域を出ないが、GluOC 自体に糖新生系を trigger する仕組みがあることを考えると、雄では糖新生系が非常に強く、『GluOC による糖新生系の亢進 → 高血糖 → 全身のメタボ』が雄において著明に現れるのかもしれない。あるいは、雄では GLP-1/PI3K/Akt 系が弱いのか、あるいはその両者も想定される。

**(3) GluOC が世代を超えて糖・脂質代謝を改善する作用に関する研究:**「疾病(生活習慣病)胎児期起源説」(DOHaD, Developmental Origin of Health and Disease)という概念がある。これは胎児期から乳幼児期における種々の環境が、成人となつてからの疾病発症リスクに影響することを疫学研究ベースに唱えた学説である。DOHaD の一端に GluOC が関わる可能性を示した。具体的に言うと、高脂肪食で飼育した妊娠母体から生まれた仔は、成長してから糖・脂質代謝異常を示すが、妊娠期間中に GluOC を摂取させると産仔の成熟後の肥満や糖・脂質代謝が改善することを見出した<sup>(11)</sup>。エピゲノム変化が関わると思われるが、その機序は不明である。

**(4) 膵α細胞におけるグルカゴン産生をインクレチン(GLP-1)産生に変換させるメカニズムに関する研究:** GluOC を継続して投与したマウスでは、血中 GLP-1 濃度が高くなるのに加えて、ラ氏島の GLP-1 発現細胞が増加することに気付いた。また、試験管内実験で GluOC 添加により膵α細胞株から GLP-1 が分泌されるのを観察した(未発表)。GLP-1 の作用を標的とする糖尿病治療薬の開発と利用が急速に拡大している。そこで、小腸内分泌細胞から、直接的に GLP-1 分泌を促すとともに、膵α細胞の表現型を変える作用のある GluOC の重要性は大きい。血糖の調節において逆の働きをするグルカゴンと GLP-1 は同一の遺伝子から発現する。膵α細胞では前駆体ホルモン転換酵素 2 (PC2, prohormone converter2) が発現しており、シグナル配列が除去されたプログルカゴンが PC2 に切断されグルカゴンとなる。一方、腸上皮 L 細胞では、別の転換酵素(PC1/3)が作用して GLP-1 が生じる。α細胞における産生ホルモン転換には、PC1/3 と PC2 の発現や活性のバランスの変化が必要だが、その機序は不明である。

#### <引用文献>

- 1) Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P & Karsenty G (2007) Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* **130**: 456-469.
- 2) Ferron M, Hinoi E, Karsenty G & Ducy P (2008) Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **105**: 5266-5270.
- 3) Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A, Ducy P & Karsenty G (2010) Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* **142**: 296-308.
- 4) Lin X, Brennan-Speranza TC, Levinger I & Yeap BB (2018) Undercarboxylated osteocalcin: Experimental and human evidence for a role in glucose homeostasis and muscle regulation of insulin sensitivity. *Nutrients* **10**: 847.
- 5) Mizokami A, Yasutake Y, Gao J, Matsuda M, Takahashi I, Takeuchi H & Hirata M (2013) Osteocalcin induces release of glucagon-like peptide-1 and thereby stimulates insulin secretion in mice. *PLoS ONE* **8(2)**: e57375.
- 6) Mizokami A, Yasutake Y, Higashi S, Kawakubo-Yasukochi T, Chishaki S, Takahashi I, Takeuchi H & Hirata M (2014) Oral administration of osteocalcin improves glucose utilization by stimulating glucagon-like peptide-1 secretion. *Bone*, **69**: 68-79.
- 7) Otani T, Mizokami A, Hayashi Y, Gao J, Mori Y, Nakamura S, Takeuchi H & Hirata M (2015) Signaling pathway for adiponectin expression in adipocytes by osteocalcin. *Cellular Signalling* **27**: 532-544.
- 8) Yasutake Y, Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Chishaki S, Takahashi I, Takeuchi H & Hirata M (2016) Long-term oral administration of osteocalcin induces insulin resistance in male mice fed a high-fat, high-sucrose diet. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **310**: E662-675.
- 9) Otani T, Matsuda M, Mizokami A, Kitagawa N, Takeuchi H, Jimi E, Inai T & Hirata M (2018) Osteocalcin triggers Fas/FasL-mediated necroptosis in adipocytes via activation of p300. *Cell Death and Disease*. **9**: 1194.
- 10) Mizokami A, Mukai S, Gao J, Kawakubo-Yasukochi T, Otani T, Takeuchi H, Jimi E & Hirata M (2020) GLP-1 signaling is required for improvement of glucose tolerance by osteocalcin. *J. Endocrinol.* **244**: 285-296.
- 11) Kawakubo-Yasukochi T, Kondo A, Mizokami A, Hayashi Y, Chishaki S, Nakamura S, Takeuchi H & Hirata M (2016) Maternal oral administration of osteocalcin protects offspring from metabolic impairment in adulthood. *Obesity* **24**: 895-907.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Mizokami, A., Mukai, S., Gao, J., Kawakubo-Yasukochi, T., Otani, T., Takeuchi, H., Jimi, E. and Hirata, M.	4. 巻 244
2. 論文標題 GLP-1 signaling is required for improvement of glucose tolerance by osteocalcin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 285-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-19-0288	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamawaki, Y., Shirawachi, S., Mizokami, A., Nozaki, K., Ito, H., Asano, S., Oue, K., Aizawa, H., Yamawaki, S., Hirata, M. and Kanematsu, T.	4. 巻 131
2. 論文標題 Phospholipase C-related catalytically inactive protein regulates lipopolysaccharide-induced hypothalamic inflammation-mediated anorexia in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2019.104563	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Asano, S., Ikura, Y., Nishimoto, M., Yamawaki, Y., Hamao, K., Kamijo, K., Hirata, M. and Kanematsu, T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Phospholipase C-related catalytically inactive protein regulates cytokinesis by protecting phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate from metabolism in the cleavage furrow	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49156-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Furukawa, T., Nikaido, Y., Shimoyama, S., Ogata, Y., Kushikata, T., Hirota, K., Kanematsu, T., Hirata, M. and Ueno, S.	4. 巻 33
2. 論文標題 Phospholipase C-related inactive protein type-1 deficiency affects anesthetic electroencephalogram activity induced by propofol and etomidate in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 531-542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-019-02663-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanematsu T, Oue K, Okumura T, Harada K, Yamawaki Y, Asano S, Mizokami A, Irifune M, Hirata M.	4. 巻 61
2. 論文標題 Phospholipase C-related catalytically inactive protein: A novel signaling molecule for modulating fat metabolism and energy expenditure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral Bioscience	6. 最初と最後の頁 65-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2019.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Otani, T., Matsuda, M., Mizokami, A., Kitagawa, N., Takeuchi, H., Jimi, E., Inai, T. and Hirata, M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Osteocalcin triggers Fas/FasL-mediated necroptosis in adipocytes via activation of p300	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 1194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-018-1257-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujita, T., Kumagai, G., Liu, X., Wada, K., Tanaka, T., Kudo, H., Asari, T., Fukutoku, T., Sasaki, A., Nitobe, Y., Nikaido, Y., Furukawa, K.-I., Hirata, M., Kanematsu, T., Ueno, S. and Ishibashi, Y	4. 巻 35
2. 論文標題 Poor motor-function recovery after spinal-cord injury in anxiety-model mice with phospholipase delta related catalytically inactive protein type 1 knockout	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurotrauma	6. 最初と最後の頁 1379-1386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/neu.2017.5492	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 溝上顕子、平田雅人	4. 巻 22
2. 論文標題 骨による全身の糖・エネルギー代謝調節機構	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FOOD Style 21	6. 最初と最後の頁 50-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami, A., Matsuda, M., Harada, Y. and Hirata, M.	4. 巻 292
2. 論文標題 Phospholipase C-related, but catalytically inactive protein (PRIP) up-regulates osteoclast differentiation via calcium-calcineurin-NFATc1 signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 7994-8006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M117.784777	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda, M. and Hirata, M.	4. 巻 292
2. 論文標題 Phospholipase C-related but catalytically inactive proteins regulate ovarian follicle development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 8369-8380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.759928	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nikaido, Y., Furukawa, T., Shimoyama, S., Yamada, J., Migita, K., Koga, K., Kushikata, T., Hirota, K., Kanematsu, T., Hirata, M. and Ueno, T.	4. 巻 361
2. 論文標題 Propofol anesthesia is reduced in phospholipase C-related inactive protein type-1 knockout mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 367-374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.116.239145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi, Y., Kawakubo-Yasukochi, T., Mizokami, A., Hazekawa, A., Yakura, T., Naito, M., Takeuchi, H., Nakamura, S. and Hirata, M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Uncarboxylated osteocalcin induces antitumor immunity against mouse melanoma cell growth	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2478-2486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.18648	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Asano, S., Taniguchi, Y., Yamawaki, Y., Gao, J., Harada, K., Takeuchi, H., Hirata, M. and Kanematsu, T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Suppression of cell migration by phospholipase C-related catalytically inactive protein-dependent modulation of PI3K signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05908-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizokami, A., Kawakubo-Yasukochi, T. and Hirata, M.	4. 巻 132
2. 論文標題 Osteocalcin and its endocrine functions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2017.02.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計28件(うち招待講演 7件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 安河内(川久保)友世、溝上顕子、平田雅人
2. 発表標題 オステオカルシンが制御する胎内栄養環境応答と疾病素因形成
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安藤瑛香、東 泉、溝上顕子、大住伴子、渡邊誠之、平田雅人、竹内 弘
2. 発表標題 骨基質タンパク質オステオカルシンが PC12 の細胞増殖と神経様細胞分化に及ぼす影響
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田美穂、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 シグナル分子PRIPは卵胞成熟制御に関与する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 向井 悟、溝上颯子、大谷崇仁、松田美穂、竹内 弘、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 脂肪細胞におけるGPCR6Aシグナリングの生理的意義
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝上颯子、向井 悟、竹内 弘、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 オステオカルシンの代謝改善効果におけるGLP-1受容体シグナルの役割
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田雅人
2. 発表標題 Serendipity を求めて
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷崇仁、松田美穂、溝上顕子、北河憲雄、自見英治郎、稲井哲一朗、平田雅人
2. 発表標題 脂肪細胞を細胞死へと導く骨基質タンパク質 Osteocalcin
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawakubo-Yasukochi, T., Kondo, A., Mizokami, A. and Hirata, M.
2. 発表標題 The effect of maternal uncarboxylated osteocalcin on the metabolic properties of next generation
3. 学会等名 DOHaD World Congress 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tajiri, Y., Sakai, Y., Mifune, H and Hirata, M.
2. 発表標題 Oral administration of osteocalcin, bone-derived hormone, improves the performance of voluntary exercise concomitant with the amelioration of fat utilization in mice
3. 学会等名 The 55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizokami, A., Mukai, S., Otani, T., Takeuchi, H., Jimi, E. and Hirata, M.
2. 発表標題 Adipocyte-specific GPRC6A ablation induces diet-induced obesity by inhibiting lipolysis
3. 学会等名 2019 International Conference on Obesity and Metabolic Syndrome（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizokami, A. and Hirata, M.
2. 発表標題 Glucagon-like peptide-1 receptor signaling is required for an osteocalcin-mediated improvement of glucose tolerance
3. 学会等名 American Diabetes Association (ADA) 79th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田雅人
2. 発表標題 骨は内分泌器官
3. 学会等名 第73回日本口腔科学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝上颯子、松田美穂、竹内 弘、安河内友世、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 脂肪細胞表面受容体GPC6Aを介した脂肪蓄積機構
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Otani T, Hirata M, Mizokami A, Kitagawa N, Jimi E. and Inai T.
2. 発表標題 Programmed necrosis of adipocytes induced by high-dose osteocalcin
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高 靖、溝上顕子、竹内 弘、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 PRIPによる脂肪細胞のインスリンシグナリングの調節
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 向井 悟、溝上顕子、高 靖、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 Uncarboxylated osteocalcin has a protective effect against UVB-induced production of reactive oxygen species in human keratinocytes
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 溝上顕子、久保山奈緒、向井 悟、高 靖、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 Protective effect by uncarboxylated osteocalcin against UVB-induced reactive oxygen species in HaCaT keratinocytes
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高 靖、溝上顕子、竹内 弘、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 A novel molecule involved in the regulation of insulin signaling mediated by internalization of insulin receptor in adipocyte
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大谷崇仁、溝上顕子、北河憲雄、松田美穂、自見英治郎、稲井哲一朗、平田雅人
2. 発表標題 Induction of necroptosis in adipocytes by osteocalcin
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川久保-安河内友世、近藤皓彦、溝上顕子、平田雅人
2. 発表標題 妊娠母体が摂取したオステオカルシンが次世代に及ぼす影響
3. 学会等名 第6回日本DOHaD学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mizokami, A., Kawakubo-Yasukochi, T. and Hirata, M.
2. 発表標題 Sex differences in the regulation of energy metabolism by osteocalcin
3. 学会等名 2017 International Conference on Obesity and Metabolic Syndrome (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝上顕子、竹内 弘、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 脂肪細胞特異的GPRC6A欠損が全身代謝に与える影響
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松田美穂、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 シグナル調節分子PRIPの破骨細胞分化における役割
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 近藤皓彦、川久保-安河内友世、溝上顕子、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 動脈硬化の病態におけるオステオカルシンの役割
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大谷崇仁、溝上顕子、北河憲雄、稲井哲一朗、平田雅人
2. 発表標題 オステオカルシンによる脂肪細胞へのネクロトーシス誘導メカニズムの解明
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 向井 悟、溝上顕子、榎木さくら、松田美穂、竹内 弘、大谷崇仁、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 脂肪組織特異的GPRC6A欠損マウスの作製とその脂質代謝異常の解析
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高 靖、溝上顕子、竹内 弘、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 インスリン受容体基質のリン酸化制御におけるPRIPの役割
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松田美穂、村上絢子、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 シグナル分子PRIPのカルシウムを介した破骨細胞分化制御への関わり
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 自発運動増強用組成物	発明者 学校法人久留米大 学、平田雅人	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-167223	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	竹内 弘  (Takeuchi Hiroshi)  (70304813)	九州歯科大学・歯学部・教授   (27102)	
研究 分担 者	溝上 顕子  (Mizokami Akiko)  (70722487)	九州大学・歯学研究院・准教授   (17102)	



## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	御船 弘治  (Mifune Hiroharu)  (70174117)	久留米大学・医学部・客員准教授    (37104)	平成31年 / 令和元年度のみ
研究 協力者	安河内（川久保） 友世  (Yasukochi-Kawakubo Tomoyo)		
研究 協力者	大谷 崇仁  (Otani Takahito)		