様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３年　６月１３日現在

機関番号：３３９０２
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2020
課題番号：１８Ｋ１７０２０

研究課題名（和文）オピオイド増殖因子受容体を標的とした新規骨粗鬆症治療薬の創出に向けた基礎的研究

研究課題名（英文）Basic research for the creation of new therapeutic agents for osteoporosis targeting opioid growth factor receptors

研究代表者

田中　健二郎（Kenjiro, Tanaka）

愛知学院大学・歯学部・歯学部研究員

研究者番号：８０７８０２９６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：世界で広く使用させれいる痛み止めに麻薬性鎮痛薬を代表とするオピオイドがある。近年、オピオイドの長期投与患者は骨粗しょう症のリスクが高くなることが多く報告されている。しかし、その機序については不明な点が多い。そこで私はオピオイドの骨組織への作用について研究を行った。その結果、骨芽細胞にはオピオイド増殖因子受容体が多く発現しており、細胞増殖を負に制御していることを見出した。また、オピオイド増殖因子受容体遮断薬であるナルトレキソンをマウスに投与すると、対照群と比較して有意に骨量が増加することがわかった。これらの結果は、ナルトレキソンが骨量増加作用を持つ新規骨粗鬆症治療薬としての可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義
現在、多くの骨粗鬆症治療薬が使用されているが、骨芽細胞に作用し、骨量を増加させる作用の薬はほとんどない。
歯科領域においても、歯槽骨の欠損に対して骨造成法が用いられることもあるが、直接的に骨を増やすという作用のものは少ない。本研究では、骨芽細胞に存在するオピオイド増殖因子受容体に着目したが、このオピオイド増殖因子受容体が骨芽細胞の細胞増殖に関与していることを明らかにし、骨量増加作用を持つ新たな骨粗鬆症治療薬、骨造成薬の創出に繋がると考えている。

研究成果の概要（英文）：Opioids are widely used painkillers in the world. In recent years, it has been often reported that long-term opioid patients are at increased risk of osteoporosis. However, there are many unclear points about the mechanism. So I studied the effects of opioids on bone tissue. As a result, it was found that a large amount of opioid growth factor receptor was expressed in osteoblasts, which negatively regulated cell proliferation. It was also found that administration of naltrexone, an opioid growth factor receptor blocker, to mice significantly increased bone mass compared to the control group. These results suggest that naltrexone may be a novel therapeutic agent for osteoporosis that has a bone-increasing effect.

研究分野：薬理学

キーワード：オピオイド　ナルトレキソン　オピオイド増殖因子受容体

※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、研究者個人に帰属します。

様　式　C－１９、F－１９－１、Z－１９（共通）

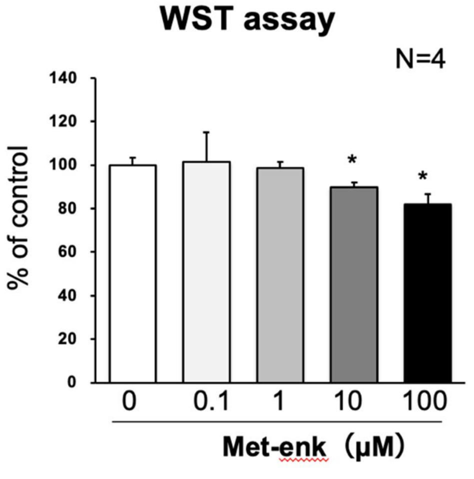
１．研究開始当初の背景
オピオイドの長期投与による骨折リスクや骨粗鬆症発症のリスク増大が報告されていたが、オピオイドの骨組織への直接的な作用よりもホルモンなどを介した間接的な作用が原因であることが示唆されていたが、詳細な機序はほとんど不明であった。一方で、骨芽細胞には様々な受容体が発現しているが、オピオイド受容体の発現の報告もあったが、その機能的役割はほとんど解析されていなかった。

２．研究の目的
私は、先行研究で、骨芽細胞における各種オピオイド受容体の発現を検討した。その結果、典型的なオピオイド受容体よりもオピオイド増殖因子受容体（Opioid Growth Factor Receptor: OPGR）が高発現していることを見出した。OGFR は骨組織以外でも発現しており、細胞増殖に関与していることがわかっている。本研究では、骨芽細胞に発現している OGFR シグナルに着目し、その機能的役割を検討することを目的とした。

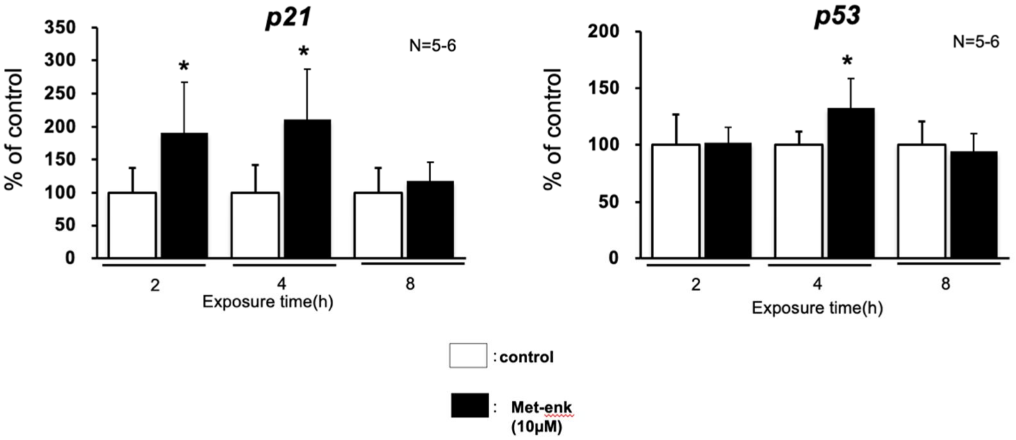
３．研究の方法
骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 細胞を用いた細胞実験と、マウスを用いた動物実験を行っていく。
細胞実験では、MC3T3-E1 細胞に OGFR 作動薬である Met-enkephalin（Met-enk）や OGFR 遮断薬であるナルトレキソンを作用させた際の細胞増殖活性や遺伝子発現解析を行う。
動物実験では、マウスにナルトレキソンを 2 週間腹腔内投与し、屠殺後、大腿骨の骨量構造解析、遺伝子発現解析、骨形態計測解析を行う。

４．研究成果
骨芽細胞に Met-enk を作用させると、有意に骨芽細胞増殖が抑制することがわかった。(結果 1)
また、この機序には p21 や p53 といったサイクリン依存性キナーゼ阻害因子の発現の増加に起因することを明らかにした。(結果 2)
さらに、マウスにナルトレキソン（0.1 mg/kg）を 28 日間投与すると、対照群と比較して大腿骨骨量の有意な増加がみられた。この骨量の増加には骨芽細胞数の増加に伴う、骨形成パラメーターの有意な増大が関与していることがわかった。(結果 3) さらに、骨粗鬆症モデルマウスである卵巣摘出マウスにナルトレキソン（NTX）（0.1 mg/kg）を 28 日間投与すると、卵巣摘出による骨量減少を有意に抑制する結果が得られた。(結果 4) これらの結果は、ナルトレキソンが骨量増加作用を持つ新規骨粗鬆症治療薬である可能性を示唆している。

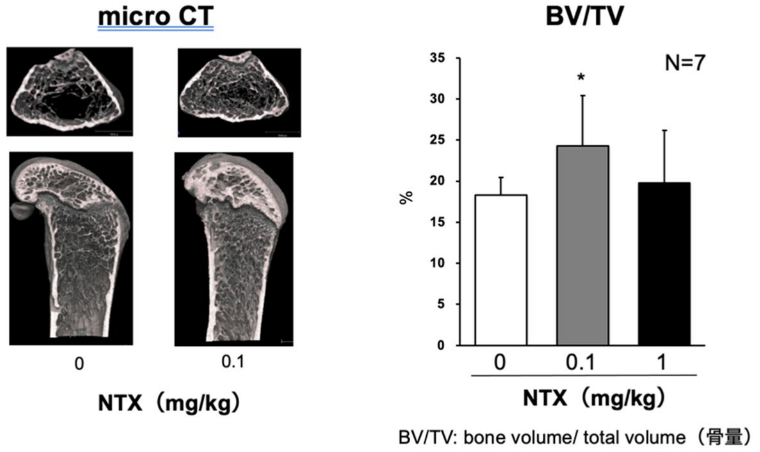
結果１



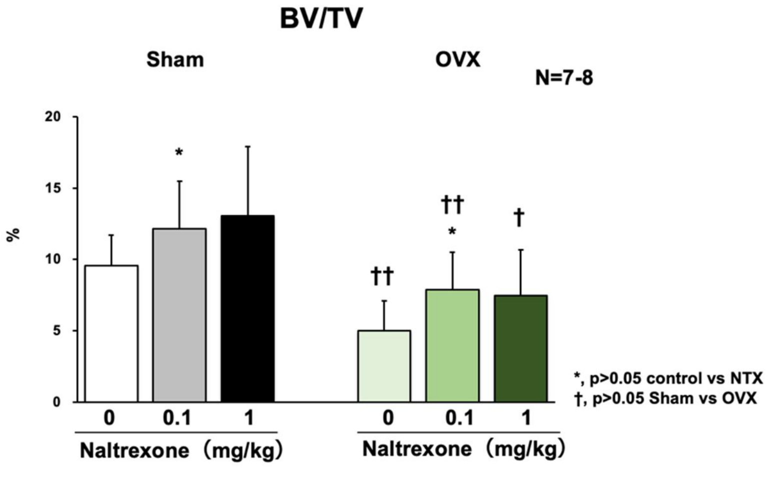
結果 2


p21
N=5-6
% of control
350
300
250
200
150
100
50
0
*
*
2
4
8
Exposure time(h)
p53
N=5-6
% of control
200
150
100
50
0
*
2
4
8
Exposure time(h)
: control
: Met-enk (10μM)

結果 3


micro CT
0
0.1
NTX（mg/kg）
BV/TV
N=7
%
35
30
25
20
15
10
5
0
*
0
0.1
1
NTX（mg/kg）
BV/TV: bone volume/ total volume（骨量）

結果 4


BV/TV
Sham
OVX
N=7-8
%
20
15
10
5
0
*
††
*
††
†
0
0.1
1
Naltrexone（mg/kg）
0
0.1
1
Naltrexone（mg/kg）
*, p>0.05 control vs NTX
†, p>0.05 Sham vs OVX

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　1件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名	４．巻
Tanaka K, Kondo H, Hamamura K, Togari A.	224
２．論文標題	５．発行年
Systemic administration of low-dose naltrexone increases bone mass due to blockade of opioid growth factor receptor signaling in mice osteoblasts.	2019年
３．雑誌名	６．最初と最後の頁
Life Sciences	232-240
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1016/j.lfs.2019.03.069.	有
オープンアクセス	国際共著
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	該当する

〔学会発表〕　計1件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

１．発表者名
Kenjiro Tanaka, Akifumi Togari
２．発表標題
Physiological role of opioid growth factor receptor signaling in osteoblasts.
３．学会等名
第91回日本薬理学会年会／第18回国際薬理学・臨床薬理学会議（国際学会）
４．発表年
2018年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔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

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関