

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 15 日現在

機関番号：27102
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2008～2012
 課題番号：20390508
 研究課題名（和文） オーフアン GPCR 関連脂質を標的にした骨吸収性疾患の解析と治療法の開発
 研究課題名（英文） Development of therapy targeting orphan GPCR-related lipid mediators for prevention of bone destruction
 研究代表者
 引地 尚子 (Hikiji Hisako)
 九州歯科大学・歯学部・教授
 研究者番号：50292876

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：骨吸収性疾患、脂質リガンド、脂質リガンド、オーファン受容体

1. 研究計画の概要

(1)骨吸収関連 GPCR を選定する。

(2)その受容体欠損マウスを作成し、in vivo, in vitro で骨吸収作用の解析を行う。

(3)さらに当該受容体のアンタゴニスト・アゴニストを用いて、病態マウスモデルに対し、治療薬開発の可能性を検討する。

2. 研究の進捗状況

研究は順調に進み、まず、GPCR の内、BLT1 につき、研究を完成し、論文発表まで行った。

(1) マウスにおいては、卵巣摘除により骨粗鬆症モデルを作成することができる。一方リポポリサッカライド (Lipopolysaccharide, LPS) はグラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分であり、破骨細胞を活性化し骨吸収を促進する。卵巣摘除あるいは LPS 投与により骨吸収疾患モデルを作成したとき、BLT1 ノックアウトマウスでは野生型マウスに比較して卵巣摘除あるいは LPS 投与されても骨吸収がおきにくいことがわかった。

(4) LTB₄には BLT1 および BLT2 の受容体があるが破骨細胞には BLT1 mRNA しか発現が認められなかった。また、BLT1 ノックアウトマウス由来破骨細胞のカルシウム吸収能は野生型マウス由来破骨細胞に比較して減少していることがわかった。さらに LTB₄ は、BLT1-Gi-Rac1 の経路を介して BLT1 を発現する破骨細胞の形態を変化させた。Rac1 は細胞骨格に関与する Rho ファミリーの低分子量 G タンパク質である。破骨細胞の細胞活性と形態変化とは密接な関係があることが知ら

れているため、LTB₄はパラクライン・オートクラインに作用して BLT1-Gi-Rac1 経路を介して破骨細胞活性を増加することが示唆された。

3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。BLT1 以外にも複数の GPCR を選定し、現在骨代謝学的解析を行っている。

4. 今後の研究の推進方策

研究計画が順調に進んだため、さらに BLT1 と同様、他の GPCR についても発展的に研究を行う。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 9 件)

- Hatano N, Hikiji H, Matsubara M, Saijo H, Chikazu D, Ohashi K, Mori Y, Susami T, Yoda T, Takato T. Reiter's syndrome (reactive arthritis) with trismus after intravesical BCG immunotherapy: A case report. Asian. J. Oral. Maxillofac. Surg in press.
- Hikiji H, Kubota K, Takahashi Y, Kanehisa Y, Yoshino K, Sonoki K, Chiwata K, Inoue H, Tsujisawa T, Akiifusa S, Kakinoki Y, Nishihara T, Fukuta J. Perspectives on a new educational system for dental hygiene students in Japan. J. Dent. Edu. 75:563-571, 2011.

3. Saijo H, Mori Y, Fujihara H, Kanno Y, Chikazu D, Ohkubo K, Hikiji H, Iino M, Yonehara Y, Takato T. Evaluation and analysis of formation of bone at the palate in patients with cleft lip and palate after palatoplasty based on computed tomograms and three-dimensional data. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2010 Feb;44(1):21-5.
4. Chikazu D, Taguchi T, Koyama H, Hikiji H, Fujihara H, Suenaga H, Saijo H, Mori Y, Seto I, Iino M, Takato T. Improvement in wound healing by a novel synthetic collagen-gel dressing in genetically diabetic mice. *Asian. J. Oral. Maxillofac. Surg*. 22:61-67, 2010.
5. 引地尚子. 脂質メデイエーターと骨代謝. 九州歯会誌 64(3):59-65, 2010.
6. Hikiji H, Ishii S, Yokomizo T, Takato T, and Shimizu T. A distinctive role of the leukotriene B4 receptor BLT1 in osteoclastic activity during bone loss. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106:21294-21299, 2009.
7. Hikiji H, Takato T, Shimizu T, Ishii S: The roles of prostanoids, leukotrienes, and platelet-activating factor in bone metabolism and disease. *Progress Lipid Res*. 47:107-126, 2008.
8. Chikazu D, Mori Y, Saijo H, Fujihara H, Ko E.C, Hikiji H, Yonehara Y, Takato T: A case of tumoural calcinosis in the temporomandibular joint associated with systemic sclerosis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 37(2):190-193, 2008.
9. Saijo H, Chikazu D, Mori Y, Hikiji H, Yonehara Y, and Takato T: Metastasis of prostate cancer to the mandibular condyle. *Asian. J. Oral. Maxillofac. Surg*. 20:86-88, 2008.

[学会発表] (計9件)

1. 引地尚子. Oral Health Care Training in the New Dental Hygiene Education Curriculum in Japan. 2010年11月20-21日、第58回国際歯科研究学会(JADR)総会・学術大会 北九州 (11月20日, English)
2. 齋藤健太郎, 森良之, 引地尚子, 菅野勇樹, 杉山円, 前田祐二郎, 宇波雅人, 末永英之, 阿部雅修, 古賀陽子, 大久保和美, 西條英人,

近津大地, 高戸毅. 右側上顎犬歯部歯肉に生じた腺腫様歯原性腫瘍の1例. 第64回日本口腔科学会総会. 2010年6月24日, 北海道

3. The leukotriene B4 receptor BLT1 in osteoclasts plays an important role in bone loss. Hikiji H, Ishii S, Yokomizo T, Shimizu T. FASEB Summer Research Conferences. Phospholipid Metabolism: Disease, Signal Transduction, and Membrane Dynamics. Steamboat Springs, Colorado June 27-July 2, 2010.
4. 引地尚子. ロイコトリエン B4 受容体 BLT1 の骨吸収機能の解析. 第28回日本骨代謝学会 東京, 2010年7月21-23日. (7月22日)
5. 引地尚子, 高橋由希子, 山下善弘, 富永和宏, 高橋哲, 福田仁一. 口腔外科手術後の口腔ケアに対するリスクアセスメント. 第55回日本口腔外科学会総会, 2010年10月16-18日, 千葉. (10月16日)
6. 松原 稔, 引地尚子, 波田野典子, 西條英人, 近津大地, 森良之, 飯野光喜, 須佐美隆史, 依田哲也, 高戸毅. 東京大学医学部附属病院口腔外科顎関節外来を受診された患者についての臨床統計的考察. 第22回日本顎関節学会総会, 2009年7月25-26日, 東京
7. 引地尚子, 石井聡, 横溝岳彦, 清水孝雄. 骨吸収におけるロイコトリエン B4 受容体 BLT1 の機能解析. 第82回日本生化学会大会, 2009年10月21-24日, 神戸
8. 引地尚子, 近津大地, 西條英人, 小笠原徹, 森良之, 飯野光喜, 須佐美隆史, 高戸毅. 新規コラーゲンゲルと bFGF 併用による骨形成促進作用に関する検討. 第53回口腔外科学会総会 徳島, 2008年10月20-21日.
9. Chikazu D, Taguchi T, Koyama H, Hikiji H, Fujihara H, Suenaga H, Saijo H, Mori Y., Iino M., and Takato T. Improvement in Wound Healing by a Novel Synthetic Collagen-gel Dressing in Diabetic Mice: 8th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery; November 3-7, 2008.

[図書] (計1件)

1. 引地尚子. 第1章 7節 顎の外れを繰り返す患者が来院したら? 医師・歯科医師のための口腔診療必携. p102, 金原出版, 2010.