

令和元年6月5日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05545

研究課題名(和文) 分子系統解析に基づく生理活性脂質関連GPCRを標的とする骨吸収性疾患治療薬の探索

研究課題名(英文) Research of therapeutics for the bone resorption-related disease targeting lipid-related GPCR based on the molecular phylogenetic analysis

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究においては、GPCRを初めとする生理活性脂質の生合成・分解に大きく関わる酵素であるリソリン脂質アシル転移酵素群の解明が進んだ。すなわち本酵素群の細胞分化における発現や機能の詳細を一層明らかにした。例えば、軟骨細胞などの骨関連細胞において本酵素群の分化に果たす機能も明らかにした。さらに口腔領域におけるマクロファージ、骨関連細胞、神経細胞などの働きについても、多くの知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨吸収性疾患と生理活性脂質およびGPCRを主とするその受容体の関連性は、重要性が予想されるにも関わらず、ほとんど研究されていなかった。われわれは、生理活性脂質、そのGPCR、関連酵素群の解明を行い、GPCR関連生理活性脂質の機能を明らかにした。すなわち、生理活性脂質の代謝活性、細胞内シグナル伝達機構の解析を行った。これらの物質の治療応用基盤を築き、将来の創薬の道を開くことができた。

研究成果の概要(英文)：The role of the lysophospholipid acyl transferases, the enzymes which are related to the biosynthesis of bioactive lipids and those receptors is elucidated in this study. For examples, the function of these enzymes in the differentiation of chondrocytes is clarified. Furthermore, knowledge concerning macrophages, bone-related cells and nerve cells are acquired in the field of oral surgery.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔外科一般 生理活性脂質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

(1) 骨吸収性疾患と生理活性脂質および GPCR を主とするその受容体の関連性は、重要性が予想されるにも関わらず、ほとんど研究されていなかった。

(2) われわれは、生理活性脂質およびその GPCR の一つである血小板活性化因子 (PAF) と PAF レセプター及びロイコトリエンとそのレセプター (BLT1) において骨吸収疾患の解明を行っており、研究実績・研究方法の蓄積があった。

(3) TDAG8 は、リゾリン脂質の一つであるサイコシンの受容体であるが、プロトン感知性 GPCR でもある。しかし、骨吸収メカニズムへの関与に対しては全く検討されていなかった。われわれは、TDAG8 についても骨吸収疾患の解明し、研究実績・研究方法を蓄積した。

#### 2. 研究の目的

(1) われわれはこれまで、脂質リガンド、受容体の骨疾患、骨代謝関連性について研究を進めてきた。

(2) 本研究では、GPCR 関連生理活性脂質の機能を明らかにし、治療へ発展させることを目的としている。すなわち、生理活性脂質の代謝活性、細胞内シグナル伝達機構の解析を大きな柱としている。

#### 3. 研究の方法

(1) 骨吸収、骨炎症に関連すると思われる生理活性脂質およびその関連酵素群を選定する。

(2) 選定した脂質・酵素群の骨吸収・炎症作用の解析を行う。

#### 4. 研究成果

(1) 本研究においては、GPCR を初めとする生理活性脂質の生合成・分解に大きく関わる酵素であるリゾリン脂質アシル転移酵素群の解明が進んだ。

(2) すなわち本酵素群の細胞分化における発現や機能の詳細を一層明らかにした。本酵素群は従来よりその機能の重要性が指摘されながら、近年までその実在性が不明であった新規酵素群で、PAF の合成などにも深く関わっている。

(3) マクロファージは口腔領域の炎症および炎症を伴う骨吸収性疾患で重要な役割を果たしている。骨吸収に重要な破骨細胞の前駆細胞であるマクロファージの M1(炎症)、M2(非炎症)フェノタイプへの分化に本酵素群の発現が関わるといふ知見を元にして、マクロファージの分化方向の違いが骨吸収に影響することも見出した。

(4) 軟骨細胞などの骨関連細胞において本酵素群の分化に果たす機能も明らかにした。

(5) さらに口腔領域におけるマクロファージ、骨関連細胞、神経細胞などの働きについて、多くの知見を得た。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

1. Tabe S, Hikiji H, Ariyoshi W, Hashidate-Yoshida T, Shindou H, Okinaga T, Shimizu T, Tominaga K, Nishihara T. Lysophosphatidylethanolamine acyltransferase 1/membrane-bound O-acyltransferase 1 regulates morphology and function of P19C6 cell-derived neurons. *FASEB J.* 30:2591-2601, 2016. doi: 10.1096/fj.201500097R.
2. 高橋由希子, 伊藤恵美, 亀岡祐一, 引地尚子. 終末期がん患者に対する口腔ケアが QOL におよぼす効果. *九州歯会誌*. 70(4):101-113, 2017.
3. Tabe S, Hikiji H, Ariyoshi W, Hashidate-Yoshida T, Shindou H, Shimizu T, Okinaga T, Seta Y, Tominaga K, Nishihara T. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 4 is involved in chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. *Sci Rep.* 7(1):16701, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-16902-4.
4. 福屋祐子, 中村由紀, 中村桃子, 鬼塚千絵, 淵上祐子, 山口紫乃, 柴崎桂子, 松下智美,

永松浩, 木尾哲朗, 秋房住郎, 引地尚子, 柿木保明, 富永和宏, 寺下正道九州歯科大学  
歯学部口腔保健学科学生の学修目標の変化とカリキュラムとの係わり 九州歯会誌  
71(4):75-81, 2017 .

5. Kaneko J, Okinaga T, Hikiji H, Ariyoshi W, Yoshiga D, Habu M, Tominaga K, Nishihara T. Zoledronic acid exacerbates inflammation through M1 macrophage polarization. *Inflammation and Regeneration*. *Inflamm Regen*. 38:16, 2018. doi: 10.1186/s41232-018-0074-9.
6. Yoshimura K, Yada N, Matsuo K, Hikiji H, Yoshiga D, Habu M, Sasaguri M, Tominaga K. Methylation and expression status of SOCS1 and SOCS3 in oral lichen planus. *Open Journal of Stomatology*, 8, 168-181, 2018. doi: 10.4236/ojst.2018.85016.
7. Kaneko J, Okinaga T, Ariyoshi W, Hikiji H, Fujii S, Iwanaga K, Tominaga K, Nishihara T. Ky-2, a hybrid compound histone deacetylase inhibitor, regulated inflammatory response in LPS-driven human macrophages. *Cell Biol Int*. 42(12):1622-1631, 2018. doi: 10.1002/cbin.11058.
8. Myose Y, Hikiji H, Tsujisawa T, Sonoki K, Yada N, Inoue H. Macrophage-mediated repair of intraepithelial damage in rat oral mucosa. *Arch Oral Biol*. 97:185-190, 2019. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.10.034.

〔学会発表〕(計 35 件)

1. 田部士郎, 引地尚子, 土生学, 上原雅隆, 笹栗正明, 富永和宏 . P19C6 由来神経細胞におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の働き . 第 70 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 . 福岡国際会議場, 福岡市, 2016 年 4 月 15 ~ 17 日 4 月 17 日
2. Aki Kawano, Hisako Hikiji, Toshinori Okinaga, Wataru Ariyoshi, Tatsuji Nishihara. The effect of omega 3 fatty acids on the macrophage polarization. Asia Pacific conference, Kyushu Dental University, Kitakyushu, Japan, 2016. 5. 11.
3. 引地尚子, 谷口広祐, 沖永敏則, 有吉渉, 富永和宏, 西原達次 . 生理活性脂質は細胞分化機構を介して口腔の炎症を増悪させるか? - マクロファージにおけるリゾリン脂質アシル転移酵素の役割 - 第 76 回九州歯科学会総会学術大会 九州歯科大学, 北九州, 2016 年 5 月 27-5 月 28 日 .
4. 川野亜希, 引地尚子, 沖永敏則, 有吉渉, 西原達次 . マクロファージ分化における -3 系多価不飽和脂肪酸の影響 . 第 76 回九州歯科学会総会学術大会 北九州, 2016 年 5 月 27-5 月 28 日 .
5. 田部士郎, 引地尚子, 有吉渉, 沖永敏則, 富永和宏, 西原達次 . 神経細胞分化におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の役割 . 第 76 回九州歯科学会総会学術大会 . 九州歯科大学, 北九州, 2016 年 5 月 27-5 月 28 日 .
6. 三阪美恵, 中道敦子, 高橋由希子, 泉繭依, 有川英里, 黒木愛由, 磯部彩香, 川野亜希, 引地尚子, 久保田浩三, 秋房住郎 . 地域における幼児保護者および高齢者への歯科保健指導・相談の満足度 ~ 第 2 報 ~ . 第 76 回九州歯科学会総会学術大会 . 九州歯科大学, 北九州, 2016 年 5 月 27-5 月 28 日 .
7. 福屋祐子, 鬼塚千絵, 中村由紀, 中村桃子, 淵上祐子, 山口紫乃, 柴崎桂子, 松下智美, 永松浩, 秋房住郎, 引地尚子, 柿木保明, 富永和宏, 寺下正道, 木尾哲朗 . 九州歯科大学歯学部口腔保健学科学生の臨床実習アドバンスコース履修による意識の変化 . 第 76 回九州歯科学会総会学術大会 . 九州歯科大学, 北九州, 2016 年 5 月 27-5 月 28 日 .
8. Shirou Tabe, Hisako Hikiji, Toshinori Okinaga, and Tatsuji Nishihara. Lysophosphatidylethanolamine Scyltransferase 1 Regulates Morphology and Function of P19C6 Cell-derived Neurons. 2016 IADR/APR General Session & Exhibition, Seoul, Korea, June 22-25, 2016.
9. 大住伴子, 引地尚子, 三阪美恵, 角館直樹, 木尾哲朗 . 医療コミュニケーションにおける歯学科および口腔保健学科学生に対する多職種連携教育の試み教育 第 35 回日本歯科医学教育学会総会および学術大会 . 大阪, 平成 28 年 7 月 1, 2 日 .
10. 松田悠平, 引地尚子, 中道敦子, 泉繭依, 日高勝美, 秋房住郎 . 回復期病棟での多職種連携実践プログラムについて . 第 35 回日本歯科医学教育学会総会および学術大会 . 大阪, 平成 28 年 7 月 1, 2 日 .
11. 川野亜希, 沖永敏則, 引地尚子, 有吉渉, 西原達次 . マクロファージ分化における

- 3系脂肪酸の役割．第58回 歯科基礎医学会学術大会，札幌コンベンションセンター，札幌，2016年8月24日～26日．
12. 田部士郎，引地尚子，有吉涉，沖永敏則，西原達次．ATDC5細胞の軟骨分化におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の働き．第58回 歯科基礎医学会学術大会，札幌コンベンションセンター，札幌，2016年8月24日～26日．
  13. 金子純也，引地尚子，沖永敏則，有吉涉，西原達次．LPS誘導M1マクロファージ分化におけるビスフォスフォネートの影響．第58回 歯科基礎医学会学術大会，札幌コンベンションセンター，札幌，2016年8月24日～26日．
  14. 田部士郎，引地尚子，土生学，上原雅隆，笹栗正明，富永和宏．ATDC5細胞の軟骨分化過程におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の働き 第61回日本口腔外科学会総会および学術大会．千葉，平成28年11月25-27日(25日)．
  15. 浪花真子，高橋由希子，丁群展，磯部彩香，庄野庸雄，黄純徳，引地尚子，秋房住郎，日高勝美．The attitude survey of dental hygienist students in Taiwan and Japan．社団法人中華国家家庭牙醫學會 高雄醫學大學附設中和記念醫院，台湾，平成29年3月19日．
  16. 金子純也，引地尚子，吉賀大午，土生学，笹栗正明，田中純平，坂口修，鶴島弘基，吉岡泉，富永和宏．M1マクロファージ分化誘導モデルにおけるビスフォスフォネートの影響．第71回NPO法人日本口腔科学会学術集会．松山，4月26日～28日．
  17. Junya Kaneko, Hisako Hikiiji, Toshinori Okinaga, Wataru Ariyoshi, Daigo Yoshiga, Manabu Habu, Masaaki Sasaguri, Junpei Tanaka, Osamu Sakaguchi, Hiroki Tsurushima, Izumi Yoshioka, Tatsuji Nishihara and Kazuhiro Tominaga. Zoledronic acid regulates M1 macrophage polarization induced by lipopolysaccharides. Asia-Pacific Conference in Fukuoka. Kyushu Dental University, Kitakyushu, Japan, 2017. 5. 11.
  18. Mako Naniwa, Yukiko Takahashi, Kenichi Yoshino, Ayaka Isobe, Yasuo Shono, Hisako Hikiiji, Sumio Akifusa and Katsumi Hidaka. An attitude survey of dental hygienist students in Taiwan and Japan. Asia-Pacific Conference in Fukuoka. Kyushu Dental University, Kitakyushu, Japan, 2017. 5. 11.
  19. 金子純也，引地尚子，沖永敏則，有吉涉，吉賀大午，富永和宏，西原達次．薬剤関連性顎骨癒死におけるM1マクロファージの影響．第76回九州歯科学会総会学術大会．九州歯科大学，北九州，平成29年5月20日～21日．
  20. 吉村くらら，矢田直美，土生学，笹栗正明，引地尚子，松尾拓，富永和宏．口腔扁平苔癬のSOCS1遺伝子の異常メチル化．第76回九州歯科学会総会学術大会．北九州，平成29年5月20日～21日．
  21. 平林文香，吉岡泉，國領真也，土生学，大澤賢次，大谷泰志，三次翔，藤井誠子，引地尚子，富永和宏．当科における顎関節症の臨床統計的観察 - 20年前との比較 - ．第30回一般社団法人日本顎関節学会総会・学術大会．横浜，平成29年7月29日～30日
  22. 金子純也，沖永敏則，引地尚子，有吉涉，藤井誠子，高橋理，西原達次．ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤はマクロファージ分化THP-1細胞からの炎症性サイトカインの産生を抑制する．第59回歯科基礎医学会学術大会．松本，平成29年9月16日～18日
  23. 明瀬靖奈，引地尚子．口腔ケア用具による荷重がもたらす口腔粘膜損傷の程度に関する検討．第59回歯科基礎医学会学術大会．松本，平成29年9月16日～18日
  24. 仲村真耶，引地尚子，林加奈子，松田悠平，泉繭依，高橋由希子，園木一男，中道敦子，秋房住郎，日高勝美．回復期病棟におけるチーム医療実践プログラムに対する学生の評価．第8回日本歯科衛生教育学会総会・学術大会．柏原，平成29年11月25-26日．
  25. 明瀬靖奈，引地尚子．口腔ケアを想定した口腔粘膜上皮軽微損傷の特異的治癒過程の解析．第17回日本再生医療学会総会再生医療学会．横浜，平成29年3月21-23日．
  26. Aki Kawano, Toshinori Okinaga, Wataru Ariyoshi, Hisako Hikiiji and Tatsuji Nishihara. Effect of polyunsaturated fatty acids on macrophage polarization, Asia Pacific Conference 2018, Kitakyushu, May 11<sup>th</sup>, 2018.
  27. 中尾優子，引地尚子，吉岡泉．内性ヒアルロン酸が及ぼす破骨細胞支持能への影

- 響. 第 31 回 日本顎関節症学会総会・学術大会. 北九州, 平成 30 年 7 月 7-8 日
28. 川野亜希, 沖永敏則, 有吉渉, 引地尚子, 西原達次. マクロファージ系細胞の分化に対する多価不飽和脂肪酸の影響. 第 39 回日本炎症・再生医学会. 東京, 平成 30 年 7 月 11-12 日
  29. 川野亜希, 沖永敏則, 有吉渉, 引地尚子, 西原達次. マクロファージ分化に及ぼすドコサヘキサエン酸の影響. The role of docosahexaenoic acid on macrophage polarization. 第 60 回歯科基礎医学会. 福岡, 平成 30 年 9 月 5-7 日
  30. 柴戸あゆち, 中村由紀, 下坂桃子, 淵上祐子, 山口紫乃, 三田未咲, 中道敦子, 秋房住郎, 引地尚子, 鬼塚千絵. 某大学歯学部学生の歯科用語の認知度調査. 日本歯科衛生学会 第 13 回学術大会. 福岡, 平成 30 年 9 月 15 日~17 日.
  31. 高森みなみ, 船原まどか, 泉 繭依, 高橋由希子, 林 加奈子, 本田茂代, 邵 仁浩, 中道敦子, 引地尚子. ブラッシング後口腔内に飛散する微生物の回収方法および口腔内微生物の減少効果検討 清拭と含嗽について . 日本歯科衛生学会 第 13 回学術大会. 福岡, 平成 30 年 9 月 15 日~17 日.
  32. 田部士郎, 引地尚子, 土生学, 笹栗正明, 富永和宏. 軟骨細胞分化過程におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の働き. 第 63 回日本口腔外科学会総会および学術大会. 千葉, 平成 30 年 11 月 2-4 日.
  33. 林加奈子, 引地尚子, 石田帆奈美, 泉繭依, 高橋由希子, 辻澤利行, 藤井航, 中道敦子. 回復期リハビリテーション病棟における多職種連携を学ぶためのコンピュータシミュレーション教材に対する学生の評価. 第 9 回日本歯科衛生教育学会総会・学術大会. 新潟, 平成 30 年 12 月 1-2 日.
  34. 石田帆奈美, 引地尚子, 林加奈子, 磯部綾香, 船原まどか, 邵仁浩, 秋房住郎, 園木一男, 日高勝美. 初めての病棟見学のためのコンピュータシミュレーション教材に対する学生の評価. 第 9 回日本歯科衛生教育学会総会・学術大会. 新潟, 平成 30 年 12 月 1-2 日.
  35. 小原由紀, 西村瑠美, 引地尚子, 松本厚枝, 中道敦子, 杉山勝, 秋房住郎, 木下淳博, 荒川真一, 興地隆史. 健康長寿に貢献する実践的チーム医療人育成 - コンピュータシミュレーション教材を用いた連携大学間共通利用教材の効果 -. 第 9 回日本歯科衛生教育学会総会・学術大会. 新潟, 平成 30 年 12 月 1-2 日.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：西原達次  
ローマ字氏名：Nishihara Tatsuji  
所属研究機関名：九州歯科大学  
部局名：歯学部  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：80192251

研究分担者氏名：富永和宏  
ローマ字氏名：Tominaga Kazuhiro  
所属研究機関名：九州歯科大学  
部局名：歯学部  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：40188793

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。