

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24593079

研究課題名(和文) 骨吸収過程における細胞膜マイクロドメインの機能的役割と制御機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism and its regulation of lipid rafts in the osteoclastic resorption of bone

研究代表者

岡安 麻里 (OKAYASU, Mari)

東京大学・医学部附属病院・特任臨床医

研究者番号：10610941

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

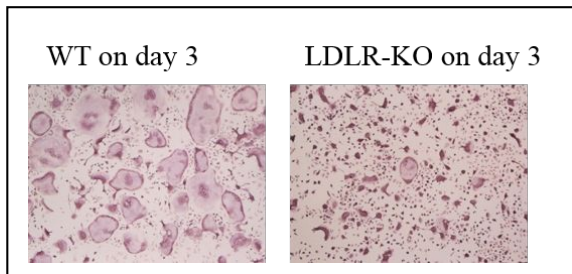
研究成果の概要(和文)：骨は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が常に行われることによって維持されている動的な組織である。本研究では、破骨細胞形成・機能にcholesterolが重要であること、cholesterolの阻害によって細胞の多核化・機能の発現が障害されること、破骨細胞の癒合タンパク質の1つであるAtp6v0d2の細胞膜への輸送(trafficking)が低下することによって、破骨細胞の細胞融合が障害されること、この機構とlipid raftの関連を示唆する結果が得られた。この結果は、骨代謝と脂質代謝が密接に関連することを示すと共に、新しい破骨細胞形成機構を示すものである。

研究成果の概要(英文)：Disruption of the balance between osteoblastic bone formation and osteoclastic bone resorption causes various bone disorders. This study indicates that osteoclast differentiation is highly dependent of exogenous cholesterol and that the decrease in intracellular cholesterol level due to LDLR deficiency results in the reduction of cell-cell-fusion of preosteoclasts due to the impaired trafficking of osteoclast fusion proteins such as DC-STAMP and Atp6v0d2 into the plasma membrane. The study presented here demonstrates the close relationship between bone and lipid metabolisms and a novel mechanism for osteoclast differentiation.

研究分野：歯科矯正学

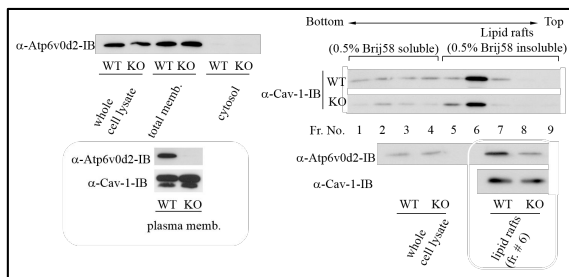
キーワード：破骨細胞

(2) そこで、低比重リポ蛋白レセプター (LDLR) 欠損(KO)マウスの検討を行ったところ LDLR-KO マウスの骨髄細胞由来の破骨細胞形成は、野生型マウスの骨髄細胞由来のそれと比較して、小型であった。

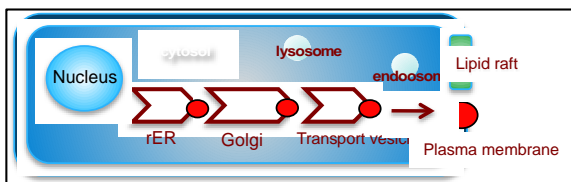


(3) 破骨細胞分化の情報伝達経路の中で RANKL 刺激により分化初期に発現される Erk と Akt の活性化と、分化過程で誘導される c-fos や NFATc1, 機能タンパク質の TRAP と cathepsin K の遺伝子とタンパク質の発現は、野生型と LDLR-KO マウス由来の細胞間で差がなかった。

(4) 一方、細胞融合に關与する単核の前破骨細胞の数を表す fusion index に関しては、KO マウスは野生型マウスの 2 割程度であり、前者における融合障害が示唆された。また細胞融合タンパク質である Atp6v0d2 と DC-STAMP の mRNA 発現は、両マウス間で差がなかった。しかしながら、細胞膜と cholesterol-rich な lipid raft 中の Atp6v0d2 タンパク質量は、KO マウス由来の破骨細胞で少なかった。



以上の結果から、破骨細胞形成・機能に cholesterol が重要であること, cholesterol の阻害によって細胞の多核化・機能の発現が障害されること, 破骨細胞の癒合タンパク質の細胞膜への Atp6v0d2 の細胞膜への輸送 (trafficking) が低下すること、その機構と lipid raft の関連を示唆する結果が得られた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Okayasu M, Nakayachi M, Hayashida C, Ito J, Kaneda T, Masuhara M, Suda N, Sato T, Hakeda Y. Low-density lipoprotein receptor deficiency causes impaired osteoclastogenesis and increased bone mass in mice because of defect in osteoclastic cell-cell fusion. *J Biol Chem*. 2012 Jun 1; 287 (23) : 19229-41. doi: 10.1074/jbc.M111.323600.

Nakayachi M, Ito J, Hayashida C, Ohyama Y, Kakino A, Okayasu M, Sato T, Ogasawara T, Kaneda T, Suda N, Sawamura T, Hakeda Y. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 abrogation causes resistance to inflammatory bone destruction in mice, despite promoting osteoclastogenesis in the steady state. *Bone*. 2015 Jun; 75:170-82. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.025. Epub 2015 Mar 2.

〔学会発表〕(計 11 件)

岡安麻里: Low density lipoprotein receptor の破骨細胞形成に果たす役割の解明 第16回骨代謝研究会 2013年 11月30日 慶應義塾大学, 東京

Nakayachi M, Ito J, Okayasu M, Hayashida C, Sato T, Suda N, Sawamura T, Hakeda Y. : Role of lectin-like oxidized low-density of lipoprotein receptor-1 in regulating osteoclastogenesis and inflammatory bone destruction. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research, May 28 – June 1, 2013, Kobe, Hyohgo, Japan, Kobe Convention Center and Kobe Portpia Hotel

Nakayachi M, Ito J, Okayasu M, Hayashida C, Sato T, Suda N, Sawamura T, Hakeda Y. : Lectin-like Oxidized Low-density of Lipoprotein Receptor-1 Is Involved in RANKLproduction Elevated by Lipopolysaccharide-injection on Mouse Calvaria and thereby Contributes to Inflammatory Bone Destruction. 35th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, October 4-7, 2013, Baltimore, Maryland, USA, Baltimore Convention Center

Hayashida C, Ito J, Nakayachi M, Okayasu M, Hakeda Y, Sato T: Osteocytes Produce Interferon-β to Negatively Control Osteoclastogenesis. 2013 annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research,

October 4-7, 2013, Baltimore, Maryland, USA, Baltimore Convention Center.

伊東順太, 中谷地舞, 林田千代美, **岡安麻里**, 大山洋子, 佐藤卓也, 羽毛田慈之: レクチン様酸化 LDL 受容体-1(LOX-1)の破骨細胞形成と炎症性骨破壊に対する役割の解明. 第55回歯科基礎医学会学術大会・総会 2013年9月20-22日 岡山コンベンションセンター, 岡山

林田千代美, 伊東順太, 中谷地舞, **岡安麻里**, 大山洋子, 羽毛田慈之, 佐藤卓也: 骨細胞は interferon-(IFN-) を産生し破骨細胞形成(OCG)を負に制御する 第55回歯科基礎医学会学術大会・総会 2013年9月20-22日 岡山コンベンションセンター, 岡山

中谷地舞, 伊東順太, **岡安麻里**, 須田直人, 羽毛田慈之: レクチン様酸化 LDL 受容体-1(LOX-1)の破骨細胞形成および炎症性骨吸収に果たす役割の解明. 第72回日本矯正歯科学会大会 2013年10月7-9日 キッセイ文化ホール, 長野

Inokuchi T, Susami T, **Okayasu M**, Uchino N, Uwatoko K, Ohkubo K, Ogasawara T, Saijo H, Mori Y, Takato T. PALATAL INDEX FOR EVALUATION OF THE PALATAL MORPHOLOGY IN PATIENTS WITH UNIATERAL CLEFT LIP AND PALATE. 12th International Congress on Cleft Lip/Palate and Related Craniofacial Anomalies, May 5-10, 2013, Florida USA, Hilton Orlando Lake Buena Vista

Mori Y, Susami T, Saijo H, Uchino N, Ohkubo K, Inokuchi T, **Okayasu M**, Uwatoko K, Hoshi K, Takato T. OUTCOME OF THE SURGICAL-ORTHODONTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH CLEFTS USING THE TWO-STAGE SURGERY COMBINING MAXILLARY DISTRACTION WITH MANDIBULAR SETBACK OSTEOTOMIES. 12th International Congress on Cleft Lip/Palate and Related Craniofacial Anomalies, May 5-10, 2013, Florida USA, Hilton Orlando Lake Buena Vista

Okayasu M, Susami T, Inokuchi T, Ohkubo K, Uchino N, Uwatoko K, Ogasawara T, Saijo H, Mori Y, Takato T: Need for orthognathic surgery and its prediction in early mixed dentition in patients with bilateral cleft lip and palate. 12th International Congress on Cleft Lip/Palate and Related Craniofacial Anomalies, May 5-10, 2013, Orlando, Florida, USA, Hilton Orlando Lake

Buena Vista

Susami T, Uchino N, Ohkubo K, Inokuchi T, **Okayasu M**, Uwatoko K, Ogasawara T, Saijo H, Mori Y, Takato T.: Tooth alignment at the alveolar cleft site after orthodontic treatment and the need of orthognathic surgeries. 12th International Congress on Cleft Lip/Palate and Related Craniofacial Anomalies, May 5-10, 2013, Orlando, Florida, USA, Hilton Orlando Lake Buena Vista

〔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:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等 該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡安 麻里 (OKAYASU, Mari)
東京大学・医学部附属病院・特任臨床医
研究者番号: 10610941

(2) 研究分担者

羽毛田 慈之 (HAKETA, Yoshiyuki)
明海大学・歯学部・教授
研究者番号: 90164772

須佐美 隆史 (SUSAMI, Takafumi)
東京大学・医学部・准教授
研究者番号: 80179184

井口 隆人 (NAGAHAMA, Kohei)
東京大学・医学部・助教
研究者番号: 80587775

矢野 文子 (YANO, Fumiko)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・助教
研究者番号：80529040

(3)連携研究者
該当なし