

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11649

研究課題名(和文) 骨・代謝連関における膵細胞の役割解明

研究課題名(英文) Investigation of the role of pancreatic alpha cells in relationship between bone and systemic metabolism.

研究代表者

竹内 弘 (Takeuchi, Hiroshi)

九州歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：70304813

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：骨由来タンパク質オステオカルシン(OC)を継続投与したマウスでは組織学的解析から膵ラ氏島内に GLP-1 産生細胞が増加した。急性単離した膵ラ氏島および培養細胞を用いた検討をおこなった。OC は膵細胞において受容体 GPRC6A に直接作用して cAMP 経路を活性化し、転写因子 Pax6 の発現誘導を介してプログルカゴンをグルカゴンではなく GLP-1 に転換する酵素 PC1/3 の発現上昇および PC1/3 の活性を抑制する Pcsk1n の発現を抑制することで膵細胞による産生ホルモンの転換を促すことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、骨基質タンパク質オステオカルシンによる全身の糖・エネルギー代謝改善効果の新たな作用機序を解明した。オステオカルシンに、血糖値を上昇させるグルカゴンから血糖値を下げる働きを補助する GLP-1 へと膵細胞が産生するホルモンをスイッチさせる働きがあることを見出して、その作用機構の一端を明らかにした。本研究の成果は学術的に意義深い。また、生活習慣病に対する新たな予防・治療戦略の開発に寄与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Continuous administration of the bone-derived osteocalcin (OC) resulted in increased GLP-1-producing cells in the pancreatic islet in mice. Using acutely isolated mouse pancreatic islets and cultured cells, we identified that OC directly acted on the receptor GPRC6A in pancreatic cells to activate the cAMP pathway leading to the expression of the transcription factor Pax6. Then it was followed by promoting the expression of PC1/3 which converts proglucagon to GLP-1 instead of glucagon, and suppressing the expression of Pcsk1n that is an inhibitor of PC1/3 enzymatic activity. Thus, OC directly acts on the pancreatic cells and induces switching its producing hormones.

研究分野：歯科基礎医学

キーワード：メタボリックシンドローム 骨代謝 糖代謝 オステオカルシン インクレチン GLP-1 膵細胞

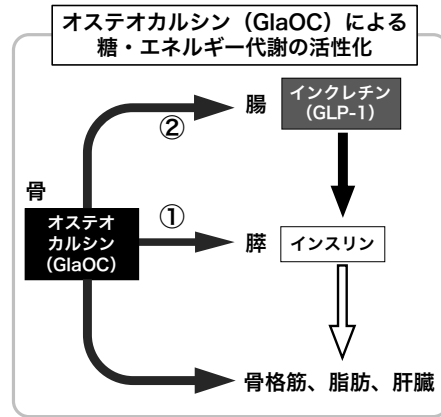
1. 研究開始当初の背景

肥満とそれに起因するメタボリックシンドロームでは、食を中心とする生活習慣を反映して代謝バランスが破綻している。複雑な糖・エネルギー代謝の調節機構の解明は、メタボリックシンドロームの発症予防や治療のための、新しい概念に基づく方法の開発につながる。

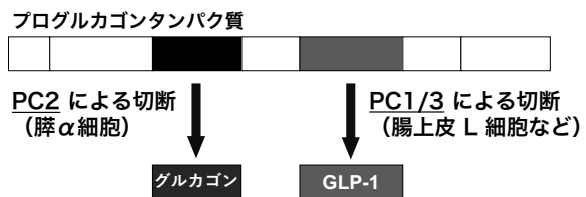
血糖はインスリンとグルカゴンの2つのホルモンのバランスにより調節されるのが定説である。それゆえ、2型糖尿病の治療は血糖降下作用をもつ唯一のホルモンであるインスリンの分泌不足や作用低下の改善が重要視され、膵β細胞によるインスリン分泌調節や脂肪・筋・肝組織などにおけるインスリン作用機構の研究が盛んに行われてきた。治療にもSU薬などのインスリン分泌を直接促すものが重用されてきた。

しかし最近、DPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬などのインクレチン関連薬が開発された。その利用の拡大につれ、インクレチン関連薬の膵β細胞への作用に加えて、グルカゴン抑制作用が注目を浴びるようになった。基礎研究においても、グルカゴン受容体欠損マウスでは膵β細胞を破壊してインスリン分泌を完全に阻害しても血糖値が正常であったことなどから⁽¹⁾、血糖値上昇にはインスリン不足よりむしろグルカゴンの作用が重要であると再認識されてきた。グルカゴンを産生・分泌する膵α細胞の機能の詳細を明らかにし、新たな糖尿病治療薬の開発につながることを期待されている。

一方、骨の細胞が産生する主要な骨基質タンパク質オステオカルシン(OC)が膵β細胞からのインスリン分泌の促進や、脂肪細胞等のインスリン感受性向上に寄与することが報告された(右図中①)⁽²⁾。OCにはグルタミン酸残基がγ-カルボキシル化されたGla型(GlaOC)とされていないGlu型(GluOC)が存在する。ほとんどはGla型として骨基質中に取り込まれているが、一部が血中を循環し、GluOCのみが受容体の1つGPCR6Aに作用して前述の効果を発揮する⁽³⁾。申請者らも独自の研究からGluOCが腸上皮細胞に作用してインクレチンの分泌を促進することを見出し、GluOCの膵臓からのインスリン分泌促進が、直接作用(右図中①)のみならず、腸からのインクレチン分泌を介した間接的作用が大きな役割を果たすことを報告してきた(右図中②)^(4,5)。その過程で、GluOC投与マウスでは、膵ラ氏島中にインクレチン(GLP-1)陽性細胞が増加する傾向があることに気付いた。



血糖の調節において逆の役割を有するグルカゴンとGLP-1は、同一遺伝子からプレプログルカゴンとして発現する。膵α細胞では前駆体ホルモン転換酵素2(PC2)が発現しており、プレプログルカゴンからシグナル配列が除去されたプログルカゴンはPC2に切断されてグルカゴンとなる。一方、腸上皮L細胞では、プログルカゴンが別の転換酵素(PC1/3)によって切断され、GLP-1となる(右図)。



2. 研究の目的

本研究では、骨芽細胞の作るタンパク質オステオカルシンが膵α細胞によるグルカゴン産生をGLP-1産生へとシフトさせる現象の検証とその分子機構を明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

(1) マウス個体レベルでGluOCが膵ランゲルハンス島(膵ラ氏島)中にインクレチン(GLP-1)陽性細胞を増加させることの検証: マウスにGluOCを6週間継続的に経口投与し、膵臓を抗GLP-1抗体を用いて免疫組織学的に検討した。

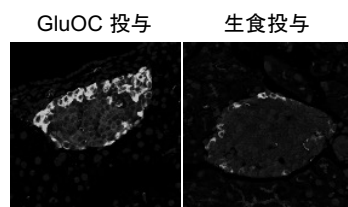
(2) 単離膵ラ氏島へのGluOCの直接作用の検討: マウスから膵ラ氏島を急性単離し、短期間培養中のGluOC添加の有無の影響を、抗GLP-1抗体を用いた免疫組織学的解析および培地中ホルモン量の生化学的解析によって検討した。

(3) 培養α細胞へのGluOCの直接作用の検討: 培養膵α細胞として頻用される細胞株αTC1-6細胞を用いて、OC受容体の発現の確認、GluOC添加による関連遺伝子の発現量解析、GLP-1分泌量の生化学的解析等を種々の培地条件下で行った。

4. 研究成果

(1) GluOC投与マウスの膵α細胞におけるGLP-1産生増加

GluOC 継続投与によるマウスの肥満や血糖コントロールの改善に関する研究の過程で、GluOC 投与マウスの膵ラ氏島中にインクレチン (GLP-1) 陽性細胞が増加することに気付いたことが本研究課題発案のきっかけであったため、同現象の真偽と該当する細胞種について検討した。マウスに GluOC を 6 週間継続投与し膵ラ氏島の組織切片を抗 GLP-1 抗体で染色したところ、GLP-1 陽性細胞が GluOC 投与マウスで有意に増加していた。GLP-1 陽性細胞の種類を同定するため、抗 GLP-1 抗体と抗 glucagon 抗体 (α 細胞)、抗 insulin 抗体 (β 細胞)、抗 somatostatin 抗体 (δ 細胞) それぞれとの共染色を行った。GLP-1 陽性細胞は、抗 insulin 抗体、抗 somatostatin 抗体とは共染色しなかったことから、マウス個体への GluOC 継続によって膵ラ氏島内に増加する GLP-1 陽性細胞は α 細胞である可能性が示唆された。



GluOC を継続投与したマウスでは膵ラ氏島中に GLP-1 発現細胞が増加する (膵ラ氏島の抗 GLP-1 抗体染色像)

(2) 単離膵ラ氏島の GluOC 刺激による GLP-1 産生細胞の増加と GLP-1 分泌量増加

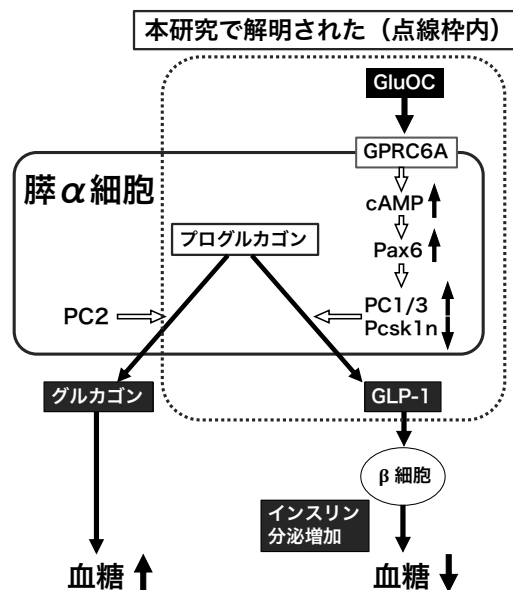
マウス個体に対する GluOC 継続投与により観察された膵ラ氏島内の GLP-1 産生細胞の増加現象について、GluOC による β 細胞の増殖促進やインスリン分泌促進、肝臓、脂肪、骨格筋などインスリンの標的組織への作用を介した全身作用の影響が反映された結果である可能性があった。

そこでマウスより膵ラ氏島を単離し、短期培養中の GluOC 添加の有無による影響を検討した。無処理の単離膵ラ氏島では GLP-1 陽性細胞を免疫組織学的に認めることはなかったが、単離膵ラ氏島を GluOC を含む培地で処理すると GLP-1 陽性細胞が出現した。また 単離膵ラ氏島からの GLP-1 分泌量も GluOC を含む培地中で増加した。この GluOC による膵ラ氏島からの GLP-1 分泌量増加は高グルコース濃度やインスリンによって増強された。

(3) GluOC による膵 α 細胞のグルカゴン産生から GLP-1 産生への産生ホルモンの転換機構

GluOC による膵ラ氏島内の GLP-1 産生細胞の増加は α 細胞に由来することが示唆されたため、 α 細胞様細胞株 α TC1-6 細胞を用いて GluOC の膵 α 細胞に対する直接作用を検討した。OC には既知の受容体として GPRC6A と GPR158 が知られるが、 α 細胞では GPR158 はほとんど発現せず、GPRC6A のみが高発現していた。GluOC は α 細胞に発現する受容体 GPRC6A を活性化して細胞内 cAMP 量の増加を促し、プログルカゴンの GLP-1 への転換を担う酵素 PC1/3 の遺伝子 *Pcsk1* の発現を誘導した。また GluOC 処理は、成熟 α 細胞では発現が低下し β 細胞で発現上昇する転写因子 Pax6 の α 細胞における発現を上昇させたことから GluOC は膵 α 細胞を一部脱分極化させることで PC1/3 発現を誘導する可能性が示唆された。さらに GluOC 処理した膵 α 細胞では PC1/3 の酵素活性を抑制する分子 *Pcsk1n* の発現が低下しており、プログルカゴンから GLP-1 への転換を優位に進める環境整備の仕組みの一端が明らかとなった。

本研究により明らかとなった内容を右図点線内に示す。骨基質タンパク質 GluOC は膵 α 細胞に直接作用して、その産生ホルモンをグルカゴンから GLP-1 にスイッチさせて高血糖状態の改善に寄与するという GluOC による糖・エネルギー代謝の改善の新たな機序が解明された。



<引用文献>

- 1) Lee, Y., Unger, R.H. 他: Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice. *Diabetes* 60, 391-397, 2011.
- 2) Lee N.K., Karsenty G. 他: Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 130, 456-469, 2007.
- 3) Oury, F. and Karsenty, G. 他: Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis. *J. Clin. Invest.* 123, 2421-2433, 2013.
- 4) Mizokami, A., Takeuchi, H., Hirata, M. 他: Osteocalcin induces release of glucagon-like peptide-1 and thereby stimulates insulin secretion in mice. *PLOS ONE* 8, e57375, 2013.
- 5) Mizokami, A., Takeuchi, H. and Hirata, M. 他: Oral administration of osteocalcin improves glucose utilization by stimulating glucagon-like peptide-1 secretion. *Bone* 69, 68-79, 2014.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Ando, E., Higashi, S., Mizokami, A., Watanabe, S., Hirata, M., Takeuchi, H.	4. 巻 557
2. 論文標題 Osteocalcin promotes proliferation, differentiation, and survival of PC12 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 174 ~ 179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.03.146	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., Mizokami, A., Kawakubo-Yasukochi, T., Takeuchi, H., Inai, T., Hirata, M.	4. 巻 78
2. 論文標題 The roles of osteocalcin in lipid metabolism in adipose tissue and liver	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advances in Biological Regulation	6. 最初と最後の頁 100752 ~ 100752
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbior.2020.100752	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 Yoshimoto, S., Matsuda, M., Kato, K., Jimi, E., Takeuchi, H., Nakano, S., Kajioka, S., Matsuzaki, E., Hirofuji, T., Inoue, R., Hirata, M., Morita, H.	4. 巻 895
2. 論文標題 Volume-regulated chloride channel regulates cell proliferation and is involved in the possible interaction between TMEM16A and LRRC8A in human metastatic oral squamous cell carcinoma cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 173881 ~ 173881
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2021.173881	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 Mukai, S., Mizokami, A., Otani, T., Sano, T., Matsuda, M., Chishaki, S., Gao, J., Kawakubo-Yasukochi, T., Tang, R., Kanematsu, T., Takeuchi, H., Jimi, E., Hirata, M.	4. 巻 296
2. 論文標題 Adipocyte-specific GPRC6A ablation promotes diet-induced obesity by inhibiting lipolysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100274 ~ 100274
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2021.100274	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 Aonuma, F., Higashi, S., Tsuka, S., Ohsumi, T., Masaki, C., Hosokawa, R., Takeuchi, H. i	4. 巻 65
2. 論文標題 Effect of aging on bone metabolism: the involvement of complement C1q	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2186/jpr.JPOR_2019_644	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 Nakagawa, F., Higashi, S., Ando, E., Ohsumi, T., Watanabe, S., Takeuchi, H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Modification of TRPV4 activity by acetaminophen	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e03301 ~ e03301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e03301	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., Mukai, S., Gao, J., Kawakubo-Yasukochi, T., Otani, T., Takeuchi, H., Jimi, E., Hirata, M.	4. 巻 244
2. 論文標題 GLP-1 signaling is required for improvement of glucose tolerance by osteocalcin. J. Endocrinol.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa, F., Higashi, S., Ando, E., Ohsumi, T., Watanabe, S., Takeuchi, H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Modification of TRPV4 activity by acetaminophen.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e03301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e03301	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 1.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 2.Urata, M., Kokabu, S., Matsubara, T., Sugiyama, G., Nakatomi, C., Takeuchi, H., Hirata-Tsuchiya, S., Aoki, K., Tamura, Y., Moriyama, Y., Ayukawa, Y., Matsuda, M., Zhang, M., Koyano, K., Kitamura, C. and Jimi, E.	4. 巻 233
2. 論文標題 A peptide that blocks the interaction of NF- B p65 subunit with Smad4 enhances BMP2-induced osteogenesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 7356-7366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.26571.	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 Matsuyama, A., Higashi, S., Tanizaki, S., Morotomi, T., Washio, A., Ohsumi, T., Kitamura, C. and Takeuchi, H.	4. 巻 45
2. 論文標題 Celecoxib inhibits osteoblast differentiation independent of cyclooxygenase activity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology	6. 最初と最後の頁 75-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1440-1681.12846	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 Urata, M., Kokabu, S., Matsubara, T., Sugiyama, G., Nakatomi, C., Takeuchi, H., Hirata-Tsuchiya, S., Aoki, K., Tamura, Y., Moriyama, Y., Ayukawa, Y., Matsuda, M., Zhang, M., Koyano, K., Kitamura, C., Jimi, E.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 A peptide that blocks the interaction of NF- B p65 subunit with Smad4 enhances BMP2-induced osteogenesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.26571.	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., 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 signalling.	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 Nakatsu, Y., Nakagawa, F., Higashi, S., Ohsumi, T., Shiiba, S., Watanabe, S., Takeuchi, H.	4. 巻 70
2. 論文標題 Effect of acetaminophen on osteoblastic differentiation and migration of MC3T3-E1 cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharmacological reports	6. 最初と最後の頁 29-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharep.2017.07.006	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, M., 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 安藤瑛香, 東泉, 溝上顕子, 渡邊誠之, 平田雅人, 竹内弘
2. 発表標題 PC12の細胞増殖と神経様分化に対する骨基質タンパク質オステオカルシンの影響
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山形真有香、富永和弘、竹内弘
2. 発表標題 細胞外グルコース濃度による上皮成長因子受容体動態の修飾
3. 学会等名 第53回NPO法人日本口腔科学会九州地方部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安藤瑛香、東泉、溝上顕子、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 細胞に及ぼす影響
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝上顕子、大谷崇仁、松田美穂、安河内(川久保)友世、竹内弘、自見英治郎、平田雅人
2. 発表標題 脂肪細胞表面受容体 GPRC6A の食事誘発性肥満における役割
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
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 Effect of bone matrix protein osteocalcin on proliferation and neuronal differentiation of PC12 cells
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 中川 文雄, 安藤 瑛香, 東 泉, 大住 伴子, 渡邊 誠之, 竹内 弘
2. 発表標題 Effect of acetaminophen on TRPV4
3. 学会等名 第66回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東泉、溝上顕子、大住伴子、平田雅人、竹内弘
2. 発表標題 骨基質オステオカルシンによる膵 細胞の性状変化
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤崇裕、臼井通彦、東泉、大住伴子、中島啓介、竹内弘
2. 発表標題 細胞外糖濃度によるマクロファージ極性化の調節
3. 学会等名 第71回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川文雄、東泉、大住伴子、渡邊誠之、竹内弘
2. 発表標題 TRPV4に対するアセトアミノフェンの作用
3. 学会等名 第71回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakagawa, F., Higashi, S., Ando, E., Ohsumi, T., Watanabe, S., Takeuchi H.
2. 発表標題 TRPV4 channel as a novel molecular target for acetaminophen
3. 学会等名 The 11th Japan-Korea Joint Symposium on Bio-microsensing Technology, Kitakyushu (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 工藤崇裕、臼井通彦、東泉、大住伴子、竹内弘
2. 発表標題 培地グルコース濃度はAMPKを介してマクロファージ極性化に影響する
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 中川文雄、東泉、大住伴子、渡邊誠之、竹内弘
2. 発表標題 アセトアミノフェンはTRPV4カルシウムチャネルを抑制する
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 工藤崇裕、臼井通彦、竹内弘、中島啓介
2. 発表標題 マクロファージ極性化におけるグルコース濃度の影響
3. 学会等名 日本歯周病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 工藤崇裕、臼井通彦、東泉、大住伴子、中島啓介
2. 発表標題 培地グルコース濃度がマクロファージの性質に与える影響について
3. 学会等名 第78回九州歯科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川文雄、東泉、大住伴子、渡邊誠之、竹内弘
2. 発表標題 アセトアミノフェンのTRPV4カルシウムチャネルに対する作用の検討
3. 学会等名 第78回九州歯科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kudo, T., Usui, M., Higashi, S., Ohsumi, T., Nakashima, K., Takeuchi, H.
2. 発表標題 Effect of extracellular glucose concentration on macrophage polarization.
3. 学会等名 Asia-pacific Conference in Fukuoka 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakagawa, F., Higashi, S., Ohsumi, T., Watanabe, S., Takeuchi, H.
2. 発表標題 Modulation of TRPV4 channel activity by acetaminophen.
3. 学会等名 Asia-pacific Conference in Fukuoka 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東泉、溝上顕子、大住伴子、平田雅人、竹内弘
2. 発表標題 臍 細胞のホルモン分泌に対するオステオカルシンの効果
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松山篤史、鷺尾絢子、諸富孝彦、北村知昭、竹内弘
2. 発表標題 セレコキシブによる骨形成シグナルの抑制は、シクロオキシゲナーゼ活性に非依存的である
3. 学会等名 九州歯科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakagawa, F., Higashi, S., Ohsumi, T., Watanabe, S., Takeuchi, H.
2. 発表標題 Acetaminophen inhibits TRPV4 channel activation.
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakagawa, F., Higashi, S., Ohsumi, T., Watanabe, S., Takeuchi, H.
2. 発表標題 Effect of acetaminophen on TRPV4 calcium channel.
3. 学会等名 The 10th Japan-Korea Joint Symposium on Bio-microsensing Technology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 向井悟、溝上顕子、樽木さくら、松田美穂、竹内弘、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 (ConBio2017)
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 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州歯科大学 口腔応用薬理学分野 Web ページ https://www.kyu-dent.ac.jp/research/lecture/oral_pharmacological

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
---------	---------