

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17069

研究課題名（和文）超高齢社会が求める新規骨粗鬆症治療薬の開発 -低分子化合物テレインの応用-

研究課題名（英文）The development of novel osteoporosis drug for the super aging society
-Application of low molecular compound, terrein-

研究代表者

中川 沙紀（Nakagawa, Saki）

岡山大学・歯学部・客員研究員

研究者番号：60814522

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：真菌代謝産物の一つである低分子化合物terreinが、マウス骨髄由来マクロファージ細胞において、RANKL誘導性破骨細胞分化の主要因子であるNFATc1の発現を強力に抑制し、破骨細胞分化を抑制することを確認した。また、従来報告されているシグナル経路以外の経路でNFATc1の発現を抑制している可能性が示唆された。

骨粗鬆症モデルマウスにterreinを腹腔内投与すると、大腿骨の吸収を有意に抑制することを確認した。また、terreinを投与したマウスにおいて肝腎障害等の生体毒性が低いことも確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究において、低分子化合物terreinは既存薬とは異なる機序で骨吸収を抑制する可能性が示唆された。ビスフォスフォネート（BP）製剤等の既存の骨粗鬆症治療薬には、薬剤関連性顎骨壊死（MRONJ）などの重篤な副作用がある。Terreinは、BP製剤とは異なる機序で骨破壊を抑制できうる可能性があり、より重篤な副作用の少ない治療薬として応用できる可能性が示唆される。

研究成果の概要（英文）：The small molecule terrein, a fungal metabolite, potently suppressed the expression of NFATc1, a major factor in RANKL-induced osteoclast differentiation, in mouse bone marrow-derived macrophage cells and suppressed osteoclast differentiation. It was suggested that NFATc1 expression may be repressed by a pathway other than the previously reported signaling pathway.

Intraperitoneal administration of terrein to a mouse model of osteoporosis significantly inhibited femoral resorption. It was also confirmed that terrein-treated mice showed low biotoxicity, such as hepatic renal impairment.

研究分野：歯周病学、歯内療法学

キーワード：テレイン 骨粗鬆症 破骨細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた我が国において、健康寿命を延伸させるにあたり、食生活を司る口腔機能を良好に維持し、骨粗鬆症等に起因する病的骨折を防止する事が重要である。そのため、近年、ゾレドロン酸等のビスフォスフォネート（BP）製剤の処方数が増加しており、それに伴う重篤な副作用の一つである薬剤関連性顎骨壊死（*medicine-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ*）が問題となっている。近年、高齢者の平均現在歯数が増加しており、抜歯等の観血処置後に発症する MRONJ の発生増加が危惧される。そのため、BP 製剤にかわる新たな骨吸収抑制薬の開発が望まれる。

申請者の研究グループは、真菌の一つである *Aspergillus terreus* が産生する代謝産物 *terrein* の抗炎症効果に着目し、研究を進めている。これまでに、従来報告されていた *terrein* の有機合成法を改良して、効率的に合成する手法を開発した。さらに、合成した *terrein* が歯肉線維芽細胞における炎症性サイトカイン interleukin-6 (IL-6) の細胞内シグナル伝達に関わる主経路 (JAK/STAT および Ras/MAPKs) のタンパク質リン酸化を抑制する効果を明らかにした (Mandai H, et al, 2014)。IL-6 は歯周病や関節リウマチといった炎症性骨吸収を主病態とする疾患の発症および進展に深く関与していることが報告されており、炎症性骨吸収の進行を抑制する上で、非常に重要なターゲット因子の一つである (Kishimoto T, 2010)。

今回、MRONJ を発症させない BP 製剤にかわる新たな骨吸収抑制薬として *terrein* を応用できるか検証するにあたり、*terrein* の破骨細胞に及ぼす影響を *in vitro* (マウス骨髄由来マクロファージ様細胞) および *in vivo* (マウス卵巣摘出骨粗鬆症モデル) にて検証することとした。

2. 研究の目的

本研究では、低分子化合物 *terrein* の 1) receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) 誘導性破骨細胞分化に及ぼす影響、2) マウス骨粗鬆症モデルにおける大腿骨骨代謝に及ぼす影響、を検討することとした。

3. 研究の方法

- *in vitro* 実験系として、マウス骨髄由来マクロファージ様細胞 (BMMs) を用いて、*terrein* 添加時の RANKL 誘導性破骨細胞分化各因子に及ぼす影響を検討する。
- *in vivo* 実験系として、マウス卵巣摘出骨粗鬆症モデル (OVX マウス) を用いて、*terrein* 投与時の大腿骨成長板下部における組織学的、免疫組織学的、画像診断学的検討を行う。

4. 研究成果

本研究における研究成果は下記に挙げられる。

- BMMs において、*terrein* は RANKL 添加時における破骨細胞分化主要因子の一つである NFATc1 の発現を強力に抑制することを確認した。また、従来報告されている RANKL シグナル伝達系の NF- κ B または MAPKs には作用せず、別の経路を介して NFATc1 の発現を抑制している可能性が示唆された。
- マウス骨粗鬆症モデルにおいて、*terrein* を腹腔投与すると大腿骨の吸収を有意に抑制することを画像診断学的評価、組織学的に確認した。また、あわせて *terrein* は生体毒性 (肝腎障害) が低い可能性を確認した。

一連の研究成果は低分子化合物 **terrein** の骨吸収抑制効果を証明したものである。今後、既存薬である **BP** 製剤と比較検討することによって、新たな骨吸収抑制薬としての可能性を示唆するものとする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakagawa S, Omori K, Nakayama M, Mandai H, Yamamoto S, Kobayashi H, Sako H, Sakaida K, Yoshimura H, Ishii S, Ibaragi S, Hirai K, Yamashiro K, Yamamoto T, Suga S, Takashiba S	4. 巻 83
2. 論文標題 The fungal metabolite (+)-terrein abrogates osteoclast differentiation via suppression of the RANKL signaling pathway through NFATc1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunopharmacology	6. 最初と最後の頁 106429 ~ 106429
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.intimp.2020.106429	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 Yamamoto S, Omori K, Mandai H, Nakayama M, Nakagawa S, Kobayashi H, Kunimine T, Yoshimura H, Sakaida K, Sako H, Ibaragi S, Yamamoto T, Maeda H, Suga S, Takashiba S	4. 巻 4(11)
2. 論文標題 Fungal metabolite (+)-terrein suppresses IL-6/sIL-6R-induced CSF1 secretion by inhibiting JAK1 phosphorylation in human gingival fibroblasts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e00979
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.heliyon.2018.e00979	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂井田京佑、大森一弘、中川沙紀、佐光秀文、山本総司、小林寛也、平井公人、山城圭介、山本直史、高柴正悟
2. 発表標題 真菌二次代謝産物 terrein はマウス骨粗鬆症モデルにおいて大腿骨吸収を抑制する
3. 学会等名 日本歯周病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐光 秀文、大森 一弘、中川 沙紀、坂井田 京佑、山本 総司、青柳 浩明、小林 寛也、大野 充昭、平井 公人、山城 圭介、山本 直史、高柴 正悟
2. 発表標題 真菌二次代謝産物terreinはマウス歯周病モデルにおける歯槽骨吸収を抑制する
3. 学会等名 日本歯科薬物療法学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐光 秀文, 大森 一弘, 中川 沙紀, 坂井田 京佑, 山本 総司, 青柳 浩明, 小林 寛也, 山城 圭介, 山本 直史, 高柴 正悟
2. 発表標題 真菌二次代謝産物(+)-terreinはマウス実験的歯周炎モデルにおける歯槽骨吸収を抑制する
3. 学会等名 日本歯科保存学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村 亜里紗, 大森 一弘, 小林 寛也, 富川 知子, 山本 総司, 中川 沙紀, 山本 直史, 高柴 正悟
2. 発表標題 真菌二次代謝産物(+)-terreinはヒト歯肉上皮細胞におけるAggregatibacter actinomycetemcomitans刺激による細胞間接着分子の発現低下を抑制する
3. 学会等名 日本歯科保存学会
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
---------	---------------------------	-----------------------	----