

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10340

研究課題名(和文) 生理活性脂質の受容体および産生の制御による骨吸収抑制機構と治療応用可能性の解明

研究課題名(英文) The elucidation of the inhibitory mechanism of bone resorption by controlling bioactive lipids and these receptors leading to the therapeutic application.

研究代表者

引地 尚子(Hikiji, Hisako)

九州歯科大学・歯学部・特任教授

研究者番号：50292876

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は、受容体分子系統解析により、生理活性脂質が骨吸収に重要で、その受容体(GPCR)抑制が治療上有用であることを見いだした。しかしながら、これら生理活性脂質の細胞外放出機構や、受容体作用機構については明らかでなかった。本研究は、「生理活性脂質の受容体アンタゴニストを用いた」治療、あるいは「生理活性脂質産生制御による」治療を念頭に、GPCR関連生理活性脂質のシグナル伝達機能を明らかにすることを目的とした。申請者は、生理活性脂質合成に関わる酵素群の研究を行い、進展させた。すなわち(PAF合成酵素も含む)リゾリン脂質アシル転移酵素群が炎症制御・骨関連細胞分化に関与することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者は、生理活性脂質合成に関わる酵素群の研究を行い、骨代謝機構における重要性を示したので、学術的意義は大きいと思われる。また、「生理活性脂質の受容体アンタゴニストを用いた」治療、あるいは「生理活性脂質産生制御による」治療などへの糸口を開いたので、社会的意義が大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)：I have revealed that bioactive lipids are important for bone resorption, and that the inhibition of lipid receptors (GPCR) are therapeutically useful. However, the mechanism of the release of lipid out of cells and the successive reaction of GPCR are still unknown. The object of this study is to clarify the signaling function of the GPCR-relating bioactive lipids to achieve the treatment using the antagonists of bioactive-lipid receptors or the treatment by controlling the production of bioactive lipids.

I have investigated the enzymes relating to the production of bioactive lipids and revealed that lysophospholipid acyltransferases (containing PAF synthetases) are related to the differentiation of bone-relating cells and participated in the control of bone inflammation.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔外科学一般 生理活性脂質

様式 C - 19、F - 19 - 1 (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 G タンパク質共役型受容体 (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リゼプター (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) すなわち、血小板凝集や炎症・アレルギー反応に関与する生理活性脂質として知られていた PAF は、骨吸収を促進することを示した。このことにより、PAF 受容体作動薬による骨吸収性疾患の調節の可能性を示すことができた。

(4) また、気管支平滑筋収縮作用を持つ生理活性脂質として知られているロイコトリエンも骨吸収を促進することを示した。このことにより、BLT1 作動薬による骨吸収性疾患の調節の可能性を示すことができた。

(5) 生理活性脂質と骨吸収性疾患との関連は、プロスタグランジン類以外ほとんど解明されておらず、その点で意義深い研究であったといえる。

(6) さらに 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、プロトン感受性 GPCR でもある。しかし、TDAG8 においても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。

(7) 一方、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が神経細胞、軟骨細胞などで大きな役割を果たすことも示してきた。

(8) すなわち、リゾリン脂質アシル転移酵素の一つである LPEAT1 が神経細胞の分化に関与していることを示した。

(9) また、リゾリン脂質アシル転移酵素の一つである LPCAT4 が軟骨細胞の分化にも関与していることを示した。

(10) これらのことからリゾリン脂質アシル転移酵素群が骨代謝にも関与しているのではないかと考えられた。生理活性脂質とリゾリン脂質アシル転移酵素群の骨代謝における役割を検討することは、治療可能性を探る意味でも意義深い。

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、生理活性脂質の受容体および産生の制御による骨吸収抑制機構を解明し、治療応用の可能性を探ることを目的としている。

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、骨関連細胞において、PCR などの手法を用いて網羅的に検索し、その中から候補を選定する。

(2) 選定した細胞、脂質・酵素群における骨形成・骨吸収作用の解析を行う。

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骨代謝における役割の解明が進んだ。本酵素群は従来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あり、生理活性脂質の PAF の合成などにも深く関わっているが、その作用についてはほとんど知られていない。

(2) 骨芽細胞は口腔領域の炎症および炎症を伴う骨吸収性疾患でその修復に関わる重要な細胞である。骨芽細胞の分化促進は、骨疾患治癒には欠かせない。今回、リゾリン脂質アシル転移酵素の一つが、骨芽細胞の分化を促進することを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Madoka Funahara, Sakiko Soutome, Akari Nakamura, Inho Soh, Hiromi Honda, Hisako Hikiji.	4. 巻 19
2. 論文標題 Comparison of the Efficacy of Three Types of Disinfectants Approved for Oral Use in Japan in Reducing the Bacterial Count of Tongue Coating: A Randomised-Controlled Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Health Prev Dent	6. 最初と最後の頁 405-409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3290/j.ohpd.b1749761	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 Shinsuke Amamoto, Shirou Tabe, Shoichiro Kokabu, Wataru Fujii, Hisako Hikiji, KazuhiroTominaga, Izumi Yoshioka.	4. 巻 34
2. 論文標題 Zoledronate and lipopolysaccharide suppress osteoblast differentiation through downregulating phosphorylation of Smad in osteoblast-like MC3T3-E1 cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Sonoki Kazuo, Muraoka Kosuke, Hikiji Hisako	4. 巻 1
2. 論文標題 Enhancement of Porphyromonas gingivalis-Lipopolysaccharide Induced MCP-1 Expression by High Glucose in Human Endothelial Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dental and Oral Biology	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.47496/nl.JDOB.2020.01.01	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 Matsubara Takuma, Yaginuma Tatsuki, Addison William N., Fujita Yuko, Watanabe Kouji, Yoshioka Izumi, Hikiji Hisako, Maki Kenshi, Baron Roland, Kokabu Shoichiro	4. 巻 132
2. 論文標題 Plectin stabilizes microtubules during osteoclastic bone resorption by acting as a scaffold for Src and Pyk2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115209 ~ 115209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2019.115209	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 Myose Y, Hikiji H, Tsujisawa T, Sonoki K, Yada N, Inoue H.	4. 巻 97
2. 論文標題 Macrophage-mediated repair of intraepithelial damage in rat oral mucosa.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol.	6. 最初と最後の頁 185-190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2018.10.034.	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 Masahiro Ogawa, Tatsuki Yaginuma, Chihiro Nakatomi, Tsuyoshi Nakajima, Yukiyo Tada-Shigeyama, William Addison, Mariko Urata, Takuma Matsubara, Koji Watanabe, Kou Matsuo, Hisako Hikiji, Tsuyoshi Sato, Hiromi Honda, Seiji Watanabe, Shoichiro Kokabu.	4. 巻 10
2. 論文標題 Transducin-like Enhancer of Split 3 regulates proliferation of melanoma cells via histone deacetylase activity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 404-414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26552. eCollection 2019 Jan 8.PMID: 30719233	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 Kawano A, Ariyoshi W, Yoshioka Y, Hikiji H, Nishihara T, Okinaga T.	4. 巻 120
2. 論文標題 Docosahexaenoic Acid Enhanced M2 Macrophage Polarization via p38 Signaling Pathway and Autophagy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Cell. Biochem.	6. 最初と最後の頁 12604-12617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.28527	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 Nakao Y, Hikiji H, Okinaga T, Takeuchi J, Habu M, Yoshiga D, Yoshioka I, Nishihara T, Ariyoshi W.	4. 巻 512
2. 論文標題 Accumulation of hyaluronic acid in stromal cells modulates osteoclast formation by regulation of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand expression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 537-543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.137	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 船原まどか、邵仁浩、本田尚郁、泉繭依、中道郁子、辻澤利行、高橋由希子、引地尚子	4. 巻 14
2. 論文標題 ブラッシング後の唾液中細菌数の推移 清拭と含嗽の効果について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本歯科衛生学会雑誌	6. 最初と最後の頁 67-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Matsubara T, Yaginuma T, Addison WN, Fujita Y, Watanabe K, Yoshioka I, Hikiji H, Maki K, Baron R, Kokabu S.	4. 巻 132
2. 論文標題 Plectin stabilizes microtubules during osteoclastic bone resorption by acting as a scaffold for Src and Pyk2.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2019.115209.	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 Okita Kaede, Hikiji Hisako, Koga Ayaka, Nagai Yoshioka Yoshie, Yamasaki Ryota, Mitsugi Sho, Fujii Wataru, Ariyoshi Wataru	4. 巻 47
2. 論文標題 Ascorbic acid enhances chondrocyte differentiation of ATDC5 by accelerating insulin receptor signaling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Biology International	6. 最初と最後の頁 1737 ~ 1748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbin.12067	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 Shirou Tabe, Hisako Hikiji, Tomomi Hashidate-Yoshida, Hideo Shindou, Takao Shimizu, and Kazuhiro Tominaga.	4. 巻 -
2. 論文標題 The role of Lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 in osteoblastic differentiation of C2C12 cells.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 天本晋輔、吉賀大午、引地尚子、田部士郎、鶴島弘基、坂口修、田中純平、大谷泰志、富永和宏、吉岡泉
2. 発表標題 Lipopolysaccharide存在下でのZoledronateの骨芽細胞様細胞分化・増殖への影響
3. 学会等名 第75回 口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田部 士郎、引地 尚子、土生 学、笹栗 正明、富永 和宏
2. 発表標題 C2C12細胞の骨芽細胞分化におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の働き
3. 学会等名 第80回 九州歯科学会 総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天本晋輔、吉賀大午、田部士郎、引地尚子、富永和宏、吉岡泉
2. 発表標題 リポ多糖（LPS）存在下でのゾレドロンートのMC3T3-E1骨芽細胞様細胞分化への影響
3. 学会等名 第74回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 天本晋輔、吉賀大午、引地尚子、田部士郎、鶴島弘基、坂口修、田中純平、大谷泰志、吉岡泉、富永和宏
2. 発表標題 LPS存在下でのZoledronateの骨芽細胞様細胞分化・増殖への影響
3. 学会等名 第65回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田部士郎、引地尚子、土生学、笹栗正明、富永和宏
2. 発表標題 C2C12細胞の骨芽細胞分化におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の働き
3. 学会等名 第74回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 沖田楓, 有吉渉, 吉岡香絵, 山崎亮太, 川野亜希, 引地尚子.
2. 発表標題 各培養条件下でのATDC5細胞株の軟骨細胞分化における細胞内シグナルの解析.
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田部士郎, 引地尚子, 土生学, 笹栗正明, 富永和宏.
2. 発表標題 骨芽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.
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会.
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Madoka Funahara, Sakiko Soutome, Hiromi Honda, Atsuko Nakamichi, Inho Soh, Hisako Hikiji	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Japanese Stomatological Society	5. 総ページ数 4
3. 書名 Oral Science in Japan 2020	

〔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
研究 分 担 者	有吉 渉 (Ariyoshi Wataru) (40405551)	九州歯科大学・歯学部・教授 (27102)	

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