

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659715

研究課題名（和文）骨と血圧調節機構のクロストークの解明

研究課題名（英文） Clarification of the crosstalk between bone and blood pressure control.

研究代表者

大川 淳 (OKAWA ATSUSHI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30251507

研究成果の概要（和文）：プロレニン受容体（PRR）の骨代謝における役割を解明するため、骨組織特異的 PRR 欠損マウスを解析したところ、著しい骨量の低下、骨形成の抑制、さらに、骨芽細胞マーカーの発現の減少を認めた。骨代謝におけるレニン・アンジオテンシン系の重要性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：To address the role of Prorenin Receptor (PRR) in bone metabolism, bone-specific PRR-deficient mice were analyzed. These mice displayed significantly reduced bone mass, inhibition of bone formation and decrease in the expression of osteoblast markers.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：骨代謝、血圧調節機構、プロレニン受容体、破骨細胞、骨芽細胞、軟骨細胞

1. 研究開始当初の背景

本研究では、未だ明らかとなっていない骨と血圧調整の関連に関して新たに着目した。骨粗鬆症ならびに高血圧症は、高齢者における2大疾患であり、近年の臨床研究において、高血圧を示す患者は、骨量が減少しており、骨粗鬆症のリスクが高いことが知られている。このように骨代謝と血圧調整との間には強い関連があることは容易に推測できるが、その詳細な分子生物学的調節機構に関する情報は皆無である。また一方で、高血圧症を示す患者ではレニン/プロレニンが作用するプロレニン受容体（PRR）の発現が増加することが知られており、高血圧症において重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。PRRは骨において破骨細胞の骨吸収に重要な vacuolar H⁺ ATPase に付属する

ATP6ap2 の構成成分でもあるため、骨代謝においても重要であると同時に、骨と血圧調整を結びつける因子となると想定されるが、これまでに骨代謝における PRR の役割に関する報告はない。

2. 研究の目的

骨粗鬆症と高血圧症は、高齢者に生じる代表的な疾患であり、社会の高齢化に伴い、今後さらに増加が見込まれており、病態解明と治療法の開発は急務である。高血圧症を示す患者は骨量が減少しており、骨粗鬆症罹患のリスクが高くなることから、骨代謝と血圧調節機構との間には強い関連性があると考えられるが、その詳細な分子生物学的機構に関しては全く解明されていない。血圧調節において、レニン、アンジオテンシン系は最も重

要な役割を担っており、なかでもプロレニンはその中心的な役割を果たす。そこで、本研究では、プロレニン受容体に着目し、その骨における意義をプロレニン受容体改変マウスの解析を通じて解明し、骨代謝と血圧調節機構とのクロストークを検討する。さらには、骨代謝および高血圧症の両方に作用する新規治療薬の開発を目指した。

3. 研究の方法

骨組織特異的プロレニン受容体欠損マウスの解析

①マイクロCTおよび、骨形態計測法を用いて、骨量測定、骨形成および骨吸収の指標を評価した。

②骨芽細胞、破骨細胞の分化や増殖に特に重要な遺伝子、蛋白の発現を大腿骨より調整したcDNA、蛋白を用いて、リアルタイムPCR法およびWestern blot法で検討した。

4. 研究成果

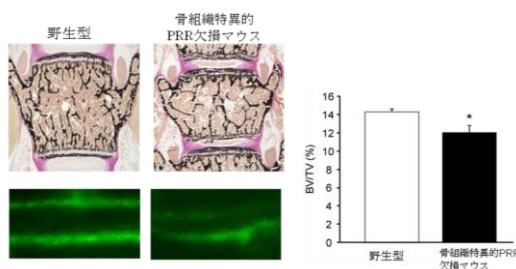
組織特異的プロレニン受容体欠損マウスの解析を行い、骨代謝に及ぼす影響を、分子生物学的、組織学的に解析した。

まず、組織特異的プロレニン受容体欠損マウスを用いて、骨形態計測法を用いて骨量測定を行ったところ、組織特異的プロレニン受容体欠損マウスは成長障害、著しい骨量の低下(図1)、骨形成の抑制(図2)を認めた。また、骨芽細胞、破骨細胞の分化や増殖に重要な遺伝子、蛋白の発現を大腿骨より調整したcDNA、蛋白を用いて、リアルタイムPCR法およびWestern blot法で検討した。その結果、骨芽細胞マーカーの発現の減少を認めた。

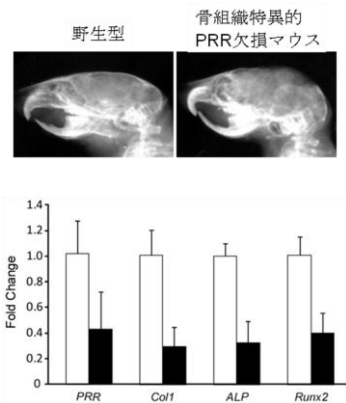
以上のことで、骨組織特異的PRR欠損マウスで、破骨細胞由来因子の異常により、骨形成が障害されることがはじめて明らかとなった。

これらの結果は、PRRの骨代謝での生理的意義および、骨と血圧調節機構のクロストークを解明する上での新しい知見と考えられる。

(図1) 骨組織特異的PRR欠損マウスは骨形成低下にともなう骨量減少を示す



(図2) 骨組織特異的PRR欠損マウスは骨形成が抑制される



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計10件)

(1)Yoshii T, Yuasa M, Sotome S, Yamada T, Sakaki K, Hirai T, Taniyama T, Inose H, Kato T, Arai Y, Kawabata S, Tomizawa S, Enomoto M, Shinomiya K, Okawa A, Porous/Dense composite hydroxyapatite for anterior cervical discectomy and fusion. *Spine*, 査読有り、May 1;38(10)、2013、833-40、Doi:10.1097/BRS.0b013e3182801390.

(2) Kuroiwa T, Yoshii T, Sakaki K, Inose H, Tomizawa S, Kato T, Kawabata S, Shinomiya K, Okawa A, Vertebral locking lesion following cervical spine fracture in ankylosing spondylitis. *Orthopedics*, 査読有り、Jun;35(6)、2012、e1005-8 Doi:10.3928/01477447-20120525-54.

(3) Taniyama T, Hirai T, Yamada T, Yuasa M, Enomoto M, Yoshii T, Kato T, Kawabata S, Inose H, Okawa A, Modified K-line in magnetic resonance imaging predicts insufficient decompression of cervical laminoplasty. *Spine*, 査読有り、Mar 15;38(6)、2013、496-501 Doi: 10.1097/BRS.0b013e318273a4f7

(4) Egawa S, Yoshii T, Sakaki K, Inose H, Kato T, Kawabata S, Tomizawa S, Okawa A, Dural closure for the treatment of superficial siderosis, *Journal of Neurosurgery: Spine*, 査読有り, Apr;18(4), 2013, 388-93
Doi:10.3171/2013.1.SPINE12649

(5) Sawamura C, Matsumoto S, Shimoji T, Ae K, Okawa A, Lymphadenectomy and histologic subtype affect overall survival of soft tissue sarcoma patients with nodal metastases, *Clin Orthop Relat Res*, 査読有り, Mar;471(3), 2013, 926-31
Doi:10.1007/s11999-012-2568-0

(6) Hirai T, Enomoto M, Machida A, Yamamoto M, Kuwahara H, Tajiri M, Hirai Y, Sotome S, Mizusawa H, Shinomiya K, Okawa A, Yokota T, Intrathecal shRNA-AAV9 inhibits target protein expression in the spinal cord and dorsal root ganglia of adult mice, *Hum Gene Ther Methods*, 査読有り, Apr;23(2), 2012, 119-27

(7) Ohyagi M, Ohkubo T, Taniyama T, Tomizawa S, Okawa A, Yokota T, Mizusawa H, Spinal epidural abscess caused by bacteroides fragilis group after dilation and curettage for incomplete abortion, *J Glob Infect Dis*, 査読有り, Apr;4(2), 2012, 132-4

(8) Enomoto M, Ukegawa D, Sakaki K, Tomizawa S, Arai Y, Kawabata S, Kato T, Yoshii T, Shinomiya K, Okawa A, Increase in paravertebral muscle activity in lumbar kyphosis patients by surface electromyography compared with lumbar spinal canal stenosis patients and healthy volunteers, *J Spinal Disord Tech*, 査読有り, Aug;25(6), 2012, E167-73

(9) Li W, Enomoto M, Ukegawa M, Hirai T, Sotome S, Wakabayashi Y, Shinomiya K, Okawa A, Subcutaneous injections of platelet-rich plasma into skin flaps modulate proangiogenic gene expression and improve survival rates, *Plast Reconstr Surg*, 査読有り, Apr;129(4), 2012, 858-66

(10) Ishii S, Kawabata S, Tomizawa S, Tomori M, Sakaki K, Shinomiya K,

Sekihara K, Sato T, Adachi Y, Okawa A, Conductive neuromagnetic fields in the lumbar spinal canal, *Clin Neurophysiol*, 査読有り, Aug;123(8), 2012, 1656-61

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大川 淳 (Okawa Athushi)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授
研究者番号：30251507

(2) 研究分担者

麻生 義則 (Aso Yoshinori)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科
・寄付講座教員
研究者番号：50345279

(3) 連携研究者

竹田 秀 (Shu Takeda)

慶應義塾大学・医学部・特任准教授
研究者番号：30376727