

平成22年度科学研究費補助金実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号 1 4 6 0 3 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 若手研究 (B) 4. 研究期間 平成22年度～平成23年度
5. 課題番号 2 2 7 9 1 3 8 2
6. 研究課題名 前駆破骨細胞のL-セリン感知・応答機構と骨髄微小環境における生理的重要性の検証

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
3 0 4 5 7 1 4 7	オガワ タクヤ 小川 拓哉	バイオサイエンス研究科	助教

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

前駆破骨細胞は分化に際し、非必須アミノ酸L-セリン (Ser) を必須因子としている。本申請ではSerの破骨細胞分化における作用機構の解明と、この現象の持つ生体内での生理的意義について理解を深めることを目指した。本年度は以下の成果を得た。

1) Ser飢餓によるアミノ酸感知・応答経路への影響
Ser飢餓によりmTORC1経路、GCN2-eIF2alpha経路の両アミノ酸感知シグナル経路の活性に変化が見られ、Serのみの欠乏でアミノ酸飢餓ストレスが引き起こされていることが分かった。また、これまで注目していたRANKの発現に加え、c-FmsにもSer飢餓条件下での発現低下を見出した。

2) 前駆破骨細胞・骨芽細胞におけるL-セリン合成系・輸送系の評価
骨芽細胞は前駆破骨細胞に比べてSer合成系の各酵素 (PHGDH, PSAT-1, PSPH) を強く発現していることが分かった。また前駆破骨細胞では中性アミノ酸輸送系としてASCT2、LAT2の発現が認められたのに対し、骨芽細胞ではASCT1、LAT1の発現が優位であった。さらに輸送系ASCの阻害剤を作用させたところ、前駆破骨細胞へのSerの取り込みおよび破骨細胞への分化が抑制されることが分かった。

3) 骨芽細胞・前駆破骨細胞特異的de novo Ser合成能欠損マウスの作成
骨芽細胞が、前駆破骨細胞に対する骨髄局所でのSerの供給源である可能性について検証するため、現在、骨芽細胞または前駆破骨細胞特異的にde novo Ser合成系酵素PHGDH遺伝子を欠損するコンディショナルノックアウトマウスについて、それぞれ必要となるCreマウス、Floxedマウスを入手し、作成中である。

10. キーワード

- | | | |
|----------------|----------|--------|
| (1) L-セリン | (2) 破骨細胞 | (3) 分化 |
| (4) アミノ酸飢餓ストレス | (5) | (6) |
| (7) | (8) | |

(裏面に続く)

11.研究発表（平成22年度の研究成果）

【雑誌論文】 計（6）件 うち査読付論文 計（5）件

著者名	論文標題			
Yoshikazu Morita	Purification and identification of lactoperoxidase (LPO) in milk basic proteins (MBP) as an inhibitor of osteoclastogenesis.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Journal of Dairy Science	有	in press	2 0 1 1	in press

著者名	論文標題			
Mizuho Sato	Identification and functional analysis of a new phosphorylation site (Y398) in the SH3 domain of Abi-1.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
FEBS Letters	有	585	2 0 1 1	834-840

著者名	論文標題			
Xilinqiige Bao	Acid sphingomyelinase regulates osteoclastogenesis by modulating sphingosine kinases downstream of RANKL signaling.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Biochemical and Biophysical Research Communication	有	405	2 0 1 1	533-537

著者名	論文標題			
小川拓哉	細胞外L-セリンは破骨細胞前駆細胞のアミノ酸栄養シグナル活性化に必須である			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
アミノ酸研究	無	4	2 0 1 0	167-169

著者名	論文標題			
Mai Nitta	Identification and expression analysis of connexin-45 and connexin-60 as major connexins in porcine oocytes.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Journal of Animal Science	有	88	2 0 1 0	3269-3279

著者名	論文標題			
Atsushi Ikeda	Photodynamic Activity of Liposomal Photosensitizers via Energy Transfer from Antenna Molecules to [60]Fullerene			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
ACS Medicinal Chemistry Letters	有	1	2 0 1 0	115-119

【学会発表】 計（9）件 うち招待講演 計（0）件

発表者名	発表標題	
岸田 耕一	マウス前駆破骨細胞のセリン取り込みに関与するアミノ酸トランスポーターの解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
BMB2010（第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会）	2010.12.9	兵庫県神戸市

発表者名	発表標 題	
藤井 直樹	細胞外セリンによるマウス前駆破骨細胞のアミノ酸シグナル応答経路の制御	
学会等名	発表年月日	発表場所
BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会)	2010.12.9	兵庫県神戸市

発表者名	発表標 題	
桂 準平	骨吸収の異常亢進による骨代謝疾患に対するセリンアナログ#290 の投与効果の検討	
学会等名	発表年月日	発表場所
BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会)	2010.12.9	兵庫県神戸市

発表者名	発表標 題	
Norihiro Ishida-Kitagawa	Identification and Functional Analysis of a Novel Regulator of Actin-ring Formation in Osteoclast.	
学会等名	発表年月日	発表場所
32nd Annual Meeting of The American Society for Bone and Mineral Research	2010.10.18	Toronto, Ontario, Canada

発表者名	発表標 題	
Takuya Ogawa	Extracellular L-Serine Regulates Intracellular Amino Acid Levels and mTORC1 Activation in Mouse Osteoclast Precursors.	
学会等名	発表年月日	発表場所
32nd Annual Meeting of The American Society for Bone and Mineral Research	2010.10.17	Toronto, Ontario, Canada

発表者名	発表標 題	
小川 拓哉	細胞外L-セリンは破骨細胞前駆細胞のアミノ酸栄養シグナル活性化に必須である	
学会等名	発表年月日	発表場所
日本アミノ酸学会第4回学術大会	2010.9.17	栃木県日光市

発表者名	発表標 題	
小川 拓哉	細胞外L-セリンはアミノ酸栄養シグナルを介して破骨細胞分化を制御する	
学会等名	発表年月日	発表場所
第28回日本骨代謝学会学術集会	2010.7.22	東京都新宿区

発表者名	発表標 題	
北川 (石田) 教弘	破骨細胞における膜タンパク質の網羅的解析と新規アクチン細胞骨格制御因子の同定	
学会等名	発表年月日	発表場所
第28回日本骨代謝学会学術集会	2010.7.21	東京都新宿区

発表者名	発表標 題	
Tatsuo Takeya	Isolation of L-Ser analogs as novel inhibitors of osteoclastogenesis and bone turnover with distinct functional mechanism.	
学会等名	発表年月日	発表場所
IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis	2010.5.7	Florence, Italy

〔図 書〕 計 (0) 件

著 者 名	出 版 社		
書 名	発 行 年	総ページ数	
	! ! !		

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出 願〕 計 (0) 件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取 得〕 計 (0) 件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別

13. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するw e b ページがある場合は、U R Lを記載すること。

--