

平成21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 14603 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20年度～平成21年度
5. 課題番号 20791038
6. 研究課題名 L-セリンによるRANKシグナリングの制御と骨代謝における役割
7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
30457147	フリガナ 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
	フリガナ		
	フリガナ		
	フリガナ		
	フリガナ		
	フリガナ		

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とRANKL-RANKシグナリングとのクロストーク
前年度の結果より、分化因子受容体RANKのSer非存在下における発現低下が見出された。そこでRANKのプロモーター解析、pre-mRNA量、翻訳量等についてSer非存在下での変化を調べた結果、Ser非存在下でのRANKの減少は、主に翻訳量の低下とRANKタンパク質の早い半減期によるものであることが示唆された。

2) Ser代謝産物のRANKシグナリングへの関与
Ser代謝物の一つであるスフィンゴシン1リン酸産生に関わるSphK2の発現を低下させた結果、分化に必須なc-Fosの減少が見られ、分化への関与が示唆された。

3) 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
細胞内アミノ酸濃度の測定より、細胞内Serは培地からのSer除去後8時間以内に枯渇し、同時にいくつかの他のアミノ酸にも減少が見られ、Serの輸送と他のアミノ酸の輸送・代謝との連動が示唆された。また、Ser合成系酵素 (PHGDH, PSAT-1, PSPH) の過剰発現による分化への影響を調べたが、Ser非依存性分化能の獲得は見られなかった。一方、骨芽細胞との共存培養実験では、Ser非存在下でも破骨細胞の誘導が見られた。

4) 前駆破骨細胞の *in vivo* 微小環境におけるSer供給を介した分化制御機構の存在の証明
上記Ser合成系過剰発現細胞を用いた移植実験により、破骨細胞分化におけるSerの役割に関する *in vivo* での検討に関しては、過剰発現細胞がSer非依存性分化能を示さなかったため、移植実験へと進めることが出来なかった。

10. キーワード

(1) L-セリン (2) 破骨細胞 (3) 分化
 (4) RANK (5) (6)
 (7) (8) (裏面に続く)

11. 研究発表（平成21年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（ 3 ）件 うち査読付論文 計（ 2 ）件

著者名	論文標題			
Anton Bahtiar	Identification of a Novel L-Serine Analog That Suppresses Osteoclastogenesis <i>in Vitro</i> and Bone Turnover <i>in Vivo</i> .			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
J. Biol. Chem	有	284	2009	34157-34166

著者名	論文標題			
Takashi Nakamura	Potential Involvement of Twist2 and Erk in the Regulation of Osteoblastogenesis by HB-EGF-EGFR Signaling			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Cell Struct. Funct.	有	—	—	In press

著者名	論文標題			
小川 拓哉	細胞外L-セリンは破骨細胞分化におけるRANKL-RANKシグナル伝達系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	3	2009	63-65

〔学会発表〕 計（ 6 ）件 うち招待講演 計（ 0 ）件

発表者名	発表標題	
Anton Bahtiar	Identification of a Novel L-Serine Analog That Suppresses Osteoclastogenesis <i>in Vitro</i> and Bone Turnover <i>in Vivo</i> .	
学会等名	発表年月日	発表場所
第27回日本骨代謝学会学術集会	2009.7.23-25	大阪

発表者名	発表標題	
小川 拓哉	Lactoperoxidase, a Major Component of Milk Basic Protein, Attenuates <i>in Vitro</i> Osteoclast Differentiation	
学会等名	発表年月日	発表場所
the 31th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research	2009.9.11-15	Denver, CO, U.S.A.

発表者名	発表標題	
小川 拓哉	細胞外L-セリンは破骨細胞分化におけるRANKL-RANKシグナル伝達系活性化に必須である	
学会等名	発表年月日	発表場所
第3回日本アミノ酸学会学術大会	2009.9.29-30	京都

発表者名	発表標題	
的場 祐衣	L-Serine Regulation of RANK Gene Expression in Osteoclast Precursor Cells.	
学会等名	発表年月日	発表場所
第32回日本分子生物学会年会	2009.12.9-12	横浜

発表者名	発表標題	
西田 織衣	Effects of Extracellular L-Serine on Intracellular Amino Acid Levels in Mouse Osteoclast Precursors.	
学会等名	発表年月日	発表場所
第32回日本分子生物学会年会	2009.12.9-12	横浜

発表者名	発表標題		
Anton Bahtiar (代:小川 拓哉)	Identification of a Novel Inhibitor for Osteoclastogenesis <i>in Vitro</i> and Bone Turnover <i>in Vivo</i> .		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第32回日本分子生物学会年会	2009.12.9-12	横浜	

【図書】 計 (0) 件

著者名	出版社					
書名	発行年	総ページ数				
	<table border="1"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>					

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webページがある場合は、URLを記載すること。

--