

平成23年度科学研究費助成事業（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 小川	タクヤ 拓哉	バイオサイエンス研究科		研究員

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-セリンを必須因子としている。本申請では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的とした。本年度は以下の成果を得た。

- 1) セリン飢餓によるアミノ酸感知・応答経路への影響
前年度の研究から前駆破骨細胞ではセリン合成系酵素の発現が低く、セリン飢餓に脆弱であることが示唆された。前駆破骨細胞特異的にPhgdhを欠損するマウスより骨髄マクロファージを調製したが、in vitroでの増殖・分化には培地中に存在するセリンのみで十分であった。セリン合成系の律速酵素であるPhgdhを前駆破骨細胞に過剰発現したところ、セリン非存在下においても破骨細胞の形成が見られ、Phgdhの発現レベルがセリン感受性を規定する可能性が示唆された。
- 2) 前駆破骨細胞・骨芽細胞におけるL-セリン合成系酵素の評価
セリン合成系酵素Phgdhについて、骨髄での発現に関して検討を行った。その結果、Phgdhは骨芽細胞において強く発現されており、逆に破骨細胞前駆細胞を含む骨髄腔中の血球系細胞ではPhgdhの発現がきわめて低いことが分かった。
- 3) 骨芽細胞・前駆破骨細胞特異的de novo セリン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セリンの供給源である可能性について検証するため、骨芽細胞または前駆破骨細胞特異的に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を作成した。いずれのマウスにおいても通常通り出生、成長し、特に外見上も目立った異常は見られなかった。骨芽細胞特異的なコンディショナルノックアウトマウスについて、9週齢での骨密度測定を行ったところ、野生型との差は見られなかった。しかし破骨細胞の数や形態には異常が見られたことから、他の週齢でも同様の検討を行う必要があると考えられる。

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) |

11. 現在までの達成度

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。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。
 <区分>①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

(区分)
(理由)

12. 今後の研究の推進方策

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。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。

--

13. 研究発表（平成23年度の研究成果）

※ 「13. 研究発表」欄及び「14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況」欄において記入欄が不足する場合には、適宜記入欄を挿入し、それによりページ数が増加した場合は、左端を糊付けすること。

〔雑誌論文〕 計（6）件 うち査読付論文 計（6）件

著者名	論文標題						
Ishida-Kitagawa N, Tanaka K, Bao X, Kimura T, Miura T, Kitahara Y, Hayashi K, Sato M, Maruoka M, Ogawa T, Miyoshi J, Takeya T.	Siglec-15 regulates the formation of functional osteoclasts in concert with DNAX-activating protein of 12 KDa (DAP12).						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
J Biol Chem.	有	In press	2	0	1	2	In press
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
10.1074/jbc.M111.324194							

著者名	論文標題						
Ikeda, A., Mori, M., Kiguchi, K., Yasuhara, K., Kikuchi, J., Nobusawa, K., Akiyama, M., Hashizume, M., Ogawa, T., and Takeya, T.	Advantages and Potential of Lipid-Membrane-Incorporating Fullerenes Prepared by the Fullerene-Exchange Method.						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
Chem. Asian J.	有	7(3)	2	0	1	2	605-613
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
10.1002/asia.201100792							

著者名	論文標題						
Maruoka, M., Sato, M., Yuan, Y., Ichiba, M., Fujii, R., Ogawa, T., Ishida-Kitagawa, N., Takeya, T., and Watanabe, N.	Abi-1-bridged tyrosine phosphorylation of VASP by Abelson kinase impairs association of VASP to focal adhesions and regulates leukemic cell adhesion.						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
Biochem. J.	有	441(3)	2	0	1	2	889-899
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
10.1042/BJ20110951							

著者名	論文標題					
Yogo, K., Tojima, H., Ohno, J., <u>Ogawa, T.</u> , Nakamura, N., Hirose, S., Takeya, T., and Kohsaka, T.	Identification of SAMT family proteins as substrates of MARCH11 in mouse spermatids.					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁	
Histochem. Cell Biol.	有	137(1)	2	0	1 2	53-65
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)						
10.1007/s00418-011-0887-y						

著者名	論文標題					
Bahtiar, A., Nakamura, T., Kishida, K., Katsura, J., Nitta, M., Ishida-Kitagawa, N., <u>Ogawa, T.</u> , and Takeya, T.	The L-Ser analog #290 promotes bone recovery in OP and RA mice.					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁	
Pharmacol. Res.	有	64(3)	2	0	1 1	203-209
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)						
10.1016/j.phrs.2011.05.004						

著者名	論文標題					
Morita, Y., Ono, A., Serizawa, A., Yogo, K., Ishida-Kitagawa, N., Takeya, T., and <u>Ogawa, T.</u>	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	
J. Dairy Sci.	有	94(5)	2	0	1 1	2270-2279
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)						
10.3168/jds.2010-4039						

【学会発表】計 (8) 件 うち招待講演 計 (0) 件

発表者名	発表標題		
北川 (石田) 教弘, 田中国太郎, Bao Xilin, 木村貴徳, 三浦格, 北岡良基, 小川拓哉.	破骨細胞における新規 DAP12 会合膜タンパク質 Siglec-15 の機能解析.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第34回日本分子生物学会年会 (一般演題、口頭・ポスター発表)	2011年12月14日(ポスター) 15日(口頭)	パシフィコ横浜 (横浜)	

発表者名	発表標題		
佐矢野智子, 和田晃, 濱野桃子, 鶴殿美弥子, 片倉喜範, 小川拓哉, 加藤久典, 古屋茂樹.	セリン欠乏による遺伝子発現応答に Atf4 は関与するか?		
学会等名	発表年月日	発表場所	
日本アミノ酸学会第5回学術大会 (一般演題、ポスター発表)	2011年11月4日	名古屋大学シンポジオン (名古屋)	

発表者名	発表標題		
川野裕輝, 佐矢野智子, 有本八潮, 小川拓哉, 平林義雄, 古屋茂樹.	セリン欠乏により惹起される細胞内情報伝達系解析.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
日本アミノ酸学会第5回学術大会 (一般演題、ポスター発表)	2011年11月4日	名古屋大学シンポジオン (名古屋)	

発表者名	発表標題		
濱野桃子, 佐矢野智子, 小川拓哉, 加藤久典, 古屋茂樹.	セリン合成酵素Phgdh欠損線維芽細胞に惹起される炎症反応の分子機序.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
日本アミノ酸学会第5回学術大会 (一般演題、ポスター発表)	2011年11月4日	名古屋大学シンポジオン (名古屋)	

発表者名	発表標題		
月野真理子, 草田航, 佐矢野智子, 濱野桃子, 小川拓哉, 加藤久典, 平林義雄, 古屋茂樹.	細胞内セリン充足度と脂質代謝関連遺伝子発現の連動.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
日本アミノ酸学会第5回学術大会 (一般演題、ポスター発表)	2011年11月4日	名古屋大学シンポジオン (名古屋)	

発表者名	発表標題		
小川拓哉, 北川 (石田) 教弘.	破骨細胞分化におけるセリン要求性とセリン供給細胞としての骨芽細胞の検討.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第29回日本骨代謝学会学術集会 (一般演題、ポスター発表)	2011年7月30日	大阪国際会議場 (大阪)	

発表者名	発表標題		
北川 (石田) 教弘, 小川拓哉.	破骨細胞における新規DAP12会合膜タンパク質の機能解析.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第29回日本骨代謝学会学術集会 (一般演題、ポスター発表)	2011年7月29日	大阪国際会議場 (大阪)	

発表者名	発表標題		
小川拓哉.	細胞外セリンを介した新たな破骨細胞分化制御機構.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第65回日本栄養・食料学会大会 (シンポジウム、口頭発表)	2011年5月14日	お茶の水女子大学 (東京)	

〔図書〕 計 (0) 件

著者名	出版社		
書名	発行年	総ページ数	

14. 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
				出願年月日	

15. 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。

--