

平成27年度北陸地区国立大学学術研究連携支援報告書

研究グループ名	骨疾患に関わる創薬研究グループ (支援期間：平成27年度)		
大学名	所属	氏名	
富山大学	医学薬学研究部 (医学) 生命科学先端研究センター 医学薬学研究部 (医学)	○趙 慶利 田淵 圭章 近藤 隆	
金沢大学	環日本海域環境研究センター 環日本海域環境研究センター	○関口俊男 鈴木信雄	
福井大学	医学部分子生体情報学領域 医学部 分子生体情報学領域	○水谷 哲也 宮本 薫	
注1. 各大学の研究グループ責任者の氏名には○印。 注2. 所属 (その他の機関については職名も) については、平成28年3月末現在を記入。			
その他の機関 の 構 成 員	機 関 名	所 属	職 名 氏 名
成果概要	<p><b>【目的】</b> 骨粗鬆症治療薬として有望視されている新規メラトニン誘導体の作用機序の解明</p> <p><b>【達成目標】</b> 骨粗鬆症治療薬として有望な新規メラトニン誘導体について、メラトニンの膜受容体及び核受容体に対する結合活性を明らかにする。</p> <p><b>【結果】</b> 我々は、骨芽細胞で発現しているメラトニン膜受容体タイプ2 (MT2) に対する新規メラトニン誘導体(BTBM)の活性の有無を、MT2安定発現CHO細胞を用いCa<sup>2+</sup> 2ndメッセンジャーシグナルを指標とし検討した結果、BTBMがMT2の2ndメッセンジャーを誘導しないことを確認した。以前、10<sup>-6</sup>MのBTBM添加により、細胞内cAMP濃度の低下を示したことから、BTBMがメラトニンと異なる細胞内シグナルを誘起する可能性が示唆された。cAMP濃度低下についてのさらなる解析が必要である。</p> <p>さらに核受容体についても解析を行った。先行研究からRORがメラトニンの核受容体だと考えられている。そこで、ROR結合サイトを組み込んだルシフェラーゼベクターをHEK293T細胞に導入しRORを発現させるとルシフェラーゼ活性の上昇が認められた。この系にBTBMを添加したところ、顕著なルシフェラーゼ活性の上昇は認められなかった(図1)。このことからBTBMの受容体は、RORでないことを示した。</p> <p>今後は、MT2のシグナル経路についてさらに解析を進めるとともに、他の受容体候補についても検討する必要があるだろう。</p> <p>またBTBMが放射線照射後の細胞の活性低下をレスキューするという知見を得た(特願2015-25888)。今後、機能解析を足掛かりにBTBMの作用機序や受容体探索に取り組む予定である。</p>		
獲得した外部資金	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ H27-H29 頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム, エアロゾルが引き起こす大気・海洋・生態系反応に関する国際研究拠点形成, 早川和一(代表), 鈴木信雄(分担), 関口俊男(分担), 総額105,000千円. ※関口ニュージーランド派遣</li> <li>・ H28-H30 基盤研究(C), 黒色素胞刺激ホルモンの骨への新規作用:再生能力が高い硬組織(ウロコ)を用いた解析, 鈴木信雄(代表), 総額4,810千円.</li> <li>・ H28-H30 基盤研究(C), 新たなシグナル伝達系Hippo経路による卵巣機能調節メカニズムの解明, 水谷哲也(代表), 総額4,680千円.</li> <li>・ H28 公益財団法人 喫煙科学研究財団 研究助成金, 妊娠・胎児系における遺伝子発現およびエピゲノムに対する喫煙の影響, 水谷哲也(代表), 総額2,000千円.</li> </ul>		

