

2023 年 4 月 5 日 吉田明弘抄読

Bacteria hijack a meningeal neuroimmune axis to facilitate brain invasion

F A Pinho-Ribeiro , L Deng , D V Neel , O Erdogan , H Basu , D Yang , S Choi , A J Walker , S Carneiro-Nascimento , K He , G Wu , B Stevens , K S Doran , D Levy , I M Chiu

Nature. 615:472-481, 2023

細菌は髄膜の神経免疫軸を乗っ取り脳への侵入を促進する。

髄膜は、痛みや頭痛を媒介する侵害受容性感覚ニューロンが密に神経支配している。細菌性髄膜炎は、髄膜および中枢神経系に生命を脅かす感染症を引き起こし、年間 250 万人以上が罹患している。痛みと神経免疫の相互作用が髄膜の抗菌性宿主防御にどのように影響するかは不明である。ここでは、感染時に Nav1.8+侵害受容器が神経ペプチドであるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)を介して髄膜の免疫細胞にシグナルを送ることを示す。この神経免疫軸は宿主の防御を阻害し、細菌性髄膜炎を増悪させる。侵害受容器ニューロンの切除は、2つの細菌性病原体による髄膜および脳への侵襲を減少させた。Streptococcus pneumoniae と Streptococcus agalactiae である。肺炎球菌は、孔を形成する毒素ニューモリシンを介して侵害受容器を活性化し、神経末端から CGRP を放出させた。CGRP は髄膜マクロファージ上の受容体活性修飾タンパク質 1(RAMP1)を介して転写反応を極性化し、マクロファージのケモカイン発現、好中球の動員、硬膜の抗菌免疫を抑制する。マクロファージ特異的な RAMP1 の欠損や薬物的遮断は、髄膜や脳における免疫応答や細菌排除を促進した。したがって、細菌は髄膜マクロファージにおける CGRP-RAMP1 シグナルをハイジャックし、脳への侵入を促進する。髄膜におけるこの神経免疫軸を標的とすることで、宿主の防御を強化し、細菌性髄膜炎の治療法を開発できる可能性がある。

2023 年 4 月 5 日 平賀徹 抄読

Development of Rat Caries-Induced Pulpitis Model for Vital Pulp Therapy

H Huang, M Okamoto, M Watanabe, S Matsumoto, K Moriyama, S Komichi, M Ali, S Matayoshi, R Nomura, K Nakano, Y Takahashi, M Hayashi

J Dent Res. 102:574-582, 2023

生活歯髄療法のためのラットう蝕誘発歯髄炎モデルの開発

歯髄治療のための齧歯類動物モデルは、その歯の解剖学的構造と細胞プロセスがヒトの解剖学的構造とプロセスに類似しているため、歯科研究において一般的に使用されている。しかし、ほとんどの研究は感染していない健全な歯を用いて行われているため、歯髄治療後の炎症シフトを適切に評価することが困難である。そこで本研究では、従来のラットう蝕モデルに基づくう蝕誘発性歯髄炎モデルを確立し、う蝕感染による可逆性歯髄炎モデルにおいて、覆髄後の創傷治癒過程における炎症性変化を評価することを目的とした。う蝕誘発性歯髄炎モデルを確立するために、う蝕の進行の異なる段階において、特定の炎症バイオマーカーを標的とした免疫染色により、歯髄の炎症状態を調査した。免疫組織化学的染色により、Toll 様受容体 2 と増殖細胞核抗原の両方が中等度および重度のう蝕刺激歯髄で発現しており、う蝕進行の両段階で免疫反応が起こっていることが示された。中等度う蝕刺激歯髄では M2 マクロファージが優勢であったが、重度う蝕刺激歯髄では M1 マクロファージが優勢であった。中等度う蝕の歯（可逆性歯髄炎を有する歯）では、治療後 28 日以内に覆髄により第三象牙質が完全に形成された。重度う蝕歯（不可逆性歯髄炎）では創傷治癒が阻害された。覆髄後の可逆性歯髄炎の創傷治癒過程では、すべての時点で M2 マクロファージが優勢であり、その増殖能は健常歯髄と比較して創傷治癒の初期段階で上昇することが示された。以上のことから、我々は、歯髄治療の研究のために、う蝕誘発性歯髄炎モデルの確立に成功した。M2 マクロファージは、可逆性歯髄炎における創傷治癒過程の初期段階において重要な役割を担っている。

2023 年 4 月 12 日 上原俊介 抄読

Resurrection of endogenous retroviruses during aging reinforces senescence.

X Liu, Z Liu, Z Wu, J Ren, Y Fan, L Sun, G Cao, Y Niu, B Zhang, Q Ji, X Jiang, C Wang, Q Wang, Z Ji, L Li, C R Esteban, K Yan, W Li, Y Cai, S Wang, A Zheng, Y E Zhang, S Tan, Y Cai, M Song, F Lu, F Tang, W Ji, Q Zhou, J C I Belmonte, W Zhang, J Qu, G-H Liu

Cell. 186:287-304.e26, 2023

老化過程における内因性レトロウイルスの復活が細胞老化を増強する

内因性レトロウイルス (endogenous retroviruses: ERV) など、ウイルス起源の特定の転移因子が覚醒して老化プロセスに寄与するかどうか、またその方法はほとんどわかっていない。ヒト老化細胞では、最近統合されたヒト ERV である HERVK (HML-2) がロック解除されて、ウイルス遺伝子を転写し、レトロウイルス様粒子 (retrovirus-like particles: RVLP) を生成することが分かった。これらの HERVK RVLP は、若い細胞の老化表現型を誘発する伝達可能なメッセージを構成し、中和抗体によってブロックすることができる。ERV の活性化は、ヒト高齢者の組織や血清と同様に高齢の霊長類やマウスの臓器でも観察された。それらの抑制は、細胞の老化と組織の変性を軽減し、生物の老化をある程度軽減する。これらの発見は、ERV の復活が細胞老化と組織老化の特徴であり原動力であることを示している。

2023 年 4 月 19 日 岩本 莉奈 抄読

Bone marrow hematopoiesis drive multiple sclerosis progression

K Shi, H Li, T Chang, W He, Y Kong, C Qi, R Li, H Huang, Z Zhu, P Zheng, Z Ruan, J Zhou, F-D Shi, Q Liu

Cell 185, 2234-2247, 2022

骨髄造血は多発性硬化症信仰を促進する

多発性硬化症(MS)は、中枢神経系(CNS)の T 細胞媒介性自己免疫疾患である。骨髄造血幹細胞および前駆細胞(HSPC)は急速感覚免疫を活性化するが、MS における自己反応性 T 細胞との潜在的な相互作用は不明である。ここでは、骨髄 HSPC が MS 患者の T 細胞のクローン増殖に伴う骨髄系系統に偏っていることを報告する。MS のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎における系統追跡は、CNS に侵入する好中球と Ly6Chigh 単球の産生増加を伴う顕著な骨髄骨髄形成を明らかにした。我々は、ミエリン反応性 T 細胞が CXCR4 依存的に骨髄コンパートメントに優先的に移動することを見出した。この異常な骨髄形成は CCL5-CCR5 軸を含み、CNS の炎症と脱髄を増強する。私たちの研究は、骨髄ニッチを標的にすることが MS や他の自己免疫疾患を治療する道を提示することを示唆している。

2023 年 4 月 19 日 堀部 寛治 抄読

Three-dimensional visualization of neural networks inside bone by Osteo-DISCO protocol and alteration of bone remodeling by surgical nerve ablation.

K Utagawa, T Shin, H Yamada, H Ochi, S Sunamura, A Unno, C Akazawa, M Ema, S Takeda, A Okawa, S Sato.

Sci Rep. 13:4674, 2023

Osteo-DISCO による骨内部神経ネットワークの 3 次元可視化、および外科的神経切除による骨リモデリングの変化

骨は、ヒトにおいて最も大きな器官系の一つであり、他の器官・臓器と協調して全身のホメオスタシスを調節していると考えられてる。筆者らはこれまで、骨の内部にある交感神経や感覚神経が骨のホメオスタシスを制御していることを報告してきた。しかし、骨内部での神経の分布や、神経による骨の制御メカニズムの詳細は未だ不明である。神経や血管の構造を評価に、2 次元画像を用いた組織学的解析が広く用いられているが、実際の骨の構造はより複雑であるため、3 次元的な画像解析を行う必要がある。本論文では、マウス骨に対する新しい骨組織透明化技術 (Osteo-DISCO) を確立し、骨内部の神経や血管の詳細な分布を可視化することを可能にした。興味深いことに、長管骨には特定の神経進入部位が存在し、骨組織に進入する神経線維を外科的に切除すると、骨形成の低下や骨再生が障害されることが明らかとなった。さらに、外科的神経切除による骨量減少は、知覚神経から放出されるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) を投与により抑制されることが明らかとなった。また、in vitro の研究では、CGRP が骨芽細胞活性を直接促進することが示され、骨内部に分布する知覚神経が CGRP の分泌を介して骨形成を制御していることが示唆された。

2023 年 4 月 26 日 小出 雅則 抄読

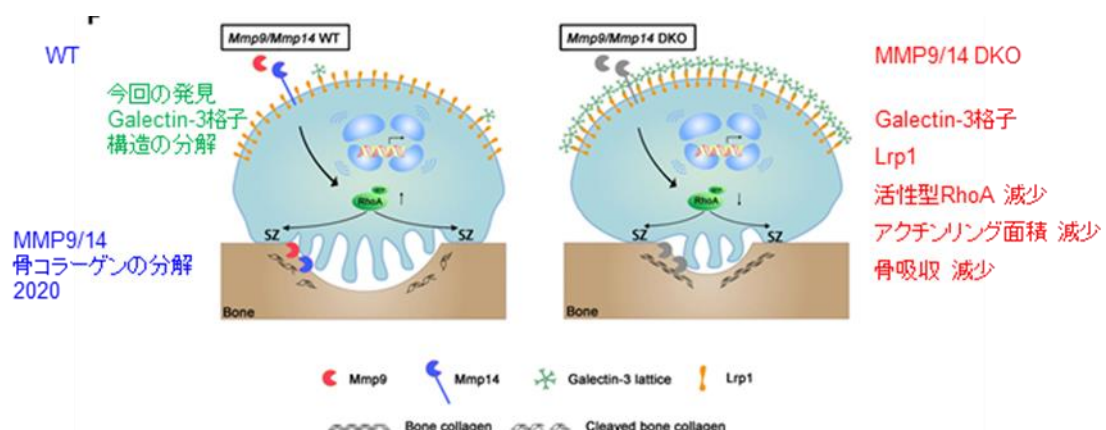
Proteolytic regulation of a galectin-3/Lrp1 axis controls osteoclast-mediated bone resorption

L Zhu, Y Tang, X-Y Li, S A Kerk, C A Lyssiotis, X Sun, Z Wang, J-S Cho, J Ma, S J Weiss.

J Cell Biol. 222:e202206121, 2023

Galectin-3/Lrp1 軸のタンパク質分解制御が破骨細胞を介した骨吸収を制御する

骨吸収を行う破骨細胞は、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) ファミリーのタンパク質分解酵素により、骨の主要な細胞外マトリックス成分であるⅠ型コラーゲンを直接分解する。著者らは、骨吸収に重要な MMP の他の基質を探索したところ、Mmp9/14 ダブルノックアウト (DKO) 破骨細胞や MMP 阻害ヒト破骨細胞では、予想に反して転写プログラムが大きく変化し、RhoA の活性化、封鎖帯形成、骨吸収が阻害された。更に、破骨細胞の機能は、Mmp9/14 による細胞表面の β -ガラクトシド結合レクチンである galectin-3 の格子構造の分解に依存していた。質量分析により、galectin-3 の受容体は低密度リポタンパク質関連タンパク質-1 (Lrp1) を同定し、DKO 破骨細胞における galectin-3 や Lrp1 の阻害は、RhoA の活性化、封鎖帯形成、骨吸収を完全に回復した。これらの結果から、新規の galectin-3/Lrp1 が、マウスやヒトの破骨細胞機能に重要な転写プログラムと細胞内シグナル伝達の両方を制御するタンパク質分解制御軸であることを明らかにした。今後、galectin-3/Lrp1 の下流シグナルが明らかになることを期待したい。また、マクロファージなどの他の細胞においても Mmp9/14 が Galectin-3 と関連するのか興味もたれる。



2023 年 4 月 26 日 石田 昌義 抄読

Age-related matrix stiffening epigenetically regulates α -Klotho expression and compromises chondrocyte integrity

H Iijima, G Gilmer, K Wang, A C Bean, Y He, H Lin, W-Y Tang, D Lamont, C Tai, A Ito, J J Jones, C Evans, F Ambrosio.

Nat Commun. 14:18, 2023

加齢に伴うマトリックスの硬化をエピジェネティックに α -Klotho の発現を制御し 軟骨の完全性を損ねる

細胞外マトリックスの硬化は、変形性膝関節症の主要な原因である軟骨の老化の典型的な特徴である。しかし、加齢に伴う生物物理学的变化の下流の分子および細胞への影響については、ほとんど理解されていない。我々は、 α -Klotho のエピジェネティックな制御が、老化した細胞外マトリックスが軟骨細胞の生理機能に影響を与える新しい力学的感受性のメカニズムであることを明らかにする。質量分析によるプロテオミクスと一連の遺伝子および薬理学的操作により、マトリックスの硬さが Klotho プロモーターのメチル化を促進し、Klotho 遺伝子発現をダウンレギュレートし、in vitro で軟骨細胞の老化を促進することを発見した。一方、老化した軟骨細胞を柔らかいマトリックスに曝露すると、in vitro ではより若々しい表現型が回復し、in vivo では軟骨の完全性が向上した。この結果は、加齢に伴う細胞外マトリックスの生物物理学的特性の変化が、Klotho プロモーターのメチル化を促進し、細胞の健康を損なう病理性メカノトランスダクションシグナルを開始することを示すものである。これらの知見は、軟骨だけでなく、加齢研究の分野にも広く示唆を与えるものと思われる。

2023 年 5 月 10 日 西田 大輔 抄読

O-GlcNAc glycosylation orchestrates fate decision and niche function of bone marrow stromal progenitors

Z Zhang, Z Huang, M Awad, M Elsalanty, J Cray, L E Ball, J C Maynard, A L Burlingame, H Zeng, K C Mansky, H-B Ruan.

Elife. 12:e85464, 2023

O-GlcNAc 化は骨髄間質前駆細胞の運命決定とニッチ機能を調整する

骨髄間質細胞 (BMSC) は、間葉系由来の細胞であり、多分化能を有する。そして、BMSC と造血前駆細胞の間の相互作用が骨髄の恒常性に寄与する。周産期の骨の成長は、骨髄の造血における微小環境(ニッチ)を形成する。しかし、骨格系と造血系の発達を調整するメカニズムと相互作用は、よくわかっていない。今回の論文では、BMSC の分化運命と造血のニッチ機能を決定するスイッチとして、O-GlcNAc が重要な役割を果たすことを示している。

BMSC の O-GlcNAc トランスフェラーゼ (OGT) を除去したコンディショナルノックアウトマウスの解析から、このマウスでは、骨形成障害、骨髄脂肪蓄積の増加、B 細胞リンパ球生成の欠陥および骨髄系過剰産生が引き起こされることが明らかとなった。また、O-GlcNAc 化は、RUNX2 を修飾して活性化することにより、BMSC の骨形成分化と間質性 IL-7 の発現を促進し、リンパ球生成をサポートすることがわかった。対照的に、C/EBP β 依存性の骨髄脂肪生成および骨髄造血幹細胞因子(SCF)の発現は、O-GlcNAc 化によって阻害されることが示された。以上のことから、BMSC の骨形成分化と脂肪形成分化のバランスは、転写因子の相互の O-GlcNAc 制御によって決定され、同時に造血ニッチを形成することが明らかになった。

2023 年 5 月 10 日 中道 裕子 抄読

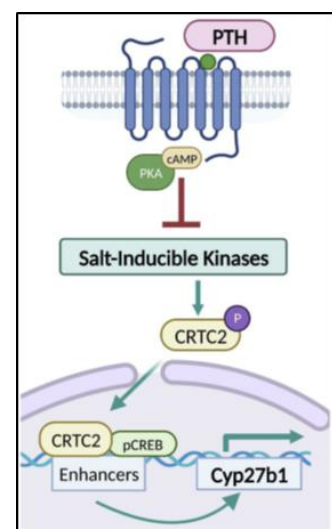
A parathyroid hormone/salt-inducible kinase signaling axis controls renal vitamin D activation and organismal calcium homeostasis

S-H Yoon, M B Meyer, C Arevalo, M Tekguc, C Zhang, J S Wang, C D C Andrade, K Strauss, T Sato, N A Benkuskys, S M Lee, R Berdeaux, M Foretz, T B Sundberg, R J Xavier, C H Adelman, D J Brooks, A Anselmo, R I Sadreyev, I A Rosales, D E Fisher, N Gupta, R Morizane, A Greka, J W Pike, M Mannstadt, M N Wein.

J Clin Invest. 133:e163627, 2023

副甲状腺ホルモン／塩誘導性キナーゼ salt-inducible kinase (SIKs)のシグナル軸が腎臓のビタミン D 活性化と生体のカルシウムホメオスタシスを制御する

副甲状腺ホルモン(PTH)の腎作用は 1,25-ビタミン D の生成を促進するが、PTH 依存的なビタミン D 活性化を制御するシグナル伝達機構は不明であった。Yoon らは、salt-inducible kinases (SIK)が PTH シグナルの下流で腎臓の 1,25-ビタミン D 生成を調節していることを明らかにした。PTH は、cAMP 依存的な PKA リン酸化によって SIK の細胞内における活性を阻害した。組織全体および単一細胞のトランスクリプトミクスにより、PTH と薬理的 SIK 阻害剤の両方が近位尿細管におけるビタミン D 代謝経路遺伝子モジュールを制御していることが示された。SIK 阻害剤は、マウス腎臓およびヒト胚性幹細胞由来の腎臓オルガノイドにおいて、1,25-ビタミン D 産生と腎臓 Cyp27b1 (1 α 水酸化酵素)mRNA 発現を増加させた。Global および腎臓特異的 Sik2/Sik3 ノックアウトマウスでは、Cyp27b1 の発現量が増加し、血清 1,25-vitamin D レベルが上昇し、PTH 非依存性の高カルシウム血症が見られた。SIK の基質である CREB Regulated Transcription Coactivator 2 (CRTC2)は、腎臓の主要な Cyp27b1 制御エンハンサー配列に PTH または SIK 阻害剤誘導的に結合し、この制御エンハンサー配列は SIK 阻害剤が in vivo で Cyp27b1 を増加させるために必要であることがわかった。最後に、慢性腎臓病-ミネラル骨障害(CKD-MBD)を呈するポドサイト障害モデル(Podocin-TetON-Cre, CTCF fl/fl マウス)において、SIK 阻害剤投与が腎臓の Cyp27b1 発現と 1,25-ビタミン D 産生を促進した。これらの結果から、腎臓における PTH/SIK/CRTC シグナル軸が、Cyp27b1 による 1,25-ビタミン D 合成を制御していることが示された。これらの発見は、SIK 阻害剤が CKD-MBD における 1,25-ビタミン D 産生誘導に有用であることを示している。



2023 年 5 月 17 日 山下 照仁 抄読

Piezo1 opposes age-associated cortical bone loss.

X Li, C Zhang, H H Bowman, J B Stambough, B M Stronach, S C Mears, L C Barnes, E Ambrogini, J Xiong.

Aging Cell. 22:e13846, 2023

Piezo1 は加齢に伴う皮質骨の減少に対抗する

私たちの骨は、しばしば筋力低下や運動量の減少を伴って、加齢に伴い喪失していく。本研究は、加齢に伴う骨量の減少が、骨格の機械的刺激に対する反応性の低下によって悪化し、機械的刺激の減少が加齢に伴う骨量減少に重要な役割を果たすという仮説のもと行なった。Piezo1 は、力学的感受性を持つイオンチャネルであり、骨の恒常性と力学伝達において重要である。著者らは、マウスおよびヒトの皮質骨において、加齢に伴う Piezo1 の遺伝子発現量の減少を観察した。さらに、骨芽細胞や骨細胞で Piezo1 を欠損させると、コントロールマウスと比較して、加齢に伴う皮質骨の減少が亢進した。皮質骨の損失は、皮質内側の吸収増加による骨内周の拡大が原因であった。また、OPG をコードする Tnfrsf11b の遺伝子発現は、骨細胞において in vitro および in vivo で Piezo1 とともに減少し、Piezo1 が Tnfrsf11b 発現を促進することで破骨細胞形成を抑制することが示唆された。以上の結果より、Piezo1 を介したメカニカルシグナルが、骨吸収を抑制することにより、加齢に伴う皮質骨の減少から保護することの重要性を明らかにした。

2023 年 5 月 17 日 中村 浩彰 抄読

Identification of GPI-anchored protein LYPD1 as an essential factor for odontoblast differentiation in tooth development

Y Fu, K Miyazaki, Y Chiba, K Funada, T Yuta, T Tian, K Mizuta, J Kawahara, L Zhang, D Martin, T Iwamoto, I Takahashi, S Fukumoto, K Yoshizaki.

J Biol Chem. 299:104638, 2023

GPI-anchor 型の LYPD1 は象牙芽細胞分化に必須である

Lipid raft は、コレステロール、スフィンゴ脂質、グリコシルホスファチジルイノシトールアンカータンパク質 (GPI-AP) およびサイトカイン受容体が豊富に含まれる細胞膜のマイクロドメインであり、シグナル伝達を司る signaling platform として働く。このことから、Lipid raft は器官形成に重要な役割を担っていると考えられているが、歯の発生における Lipid raft の役割についてはほとんどわかっていない。著者らは、マイクロアレイ解析、single cell RNA-seq 解析により、GPI-APs の1つである Lypd1 (lymphocyte antigen-6/Plaur domain-containing 1) が前象牙芽細胞に特異的に発現していることを見いだした。マウス E15 の臼歯歯胚を用いた器官培養系で、Lipid raft を破壊あるいは siRNA で Lypd1 発現を抑制すると、象牙芽細胞分化が阻害された。また、マウス歯髄 (mDP: mouse Dental Pulp) 細胞を用いてシグナル伝達系について解析し、Lypd1 発現低下は BMP2 による Smad1/5/8 のリン酸化を抑制し、Pax3、Alpl、Dspp などの象牙芽細胞マーカー発現を阻害することがわかった。これらのことから、LYPD1 は前象牙芽細胞の新規マーカーであり、Lipid raft の構成要素として BMP シグナルを制御することにより、象牙芽細胞分化に重要な役割を担っていると結論づけている。

2023 年 5 月 24 日 平賀 徹 抄読

Neutrophil hitchhiking for drug delivery to the bone marrow

Z Luo, Y Lu, Y Shi, M Jiang, X Shan, X Li, J Zhang, B Qin, X Liu, X Guo, J Huang, Y Liu, S Wang, Q Li, L Luo, J You.

Nat Nanotechnol. 18:647-656, 2023

好中球のヒッチハイクによる骨髄へのドラッグデリバリー

医薬品はさまざまな骨の病気や障害の治療のために開発されているが、骨髄への送達に問題がある。好中球はもともと骨髄に運ばれ、骨髄-血液関門を通過することができる。ここでは、好中球を利用して、遊離薬や薬物ナノ粒子を骨髄に標的として送達する方法を報告する。薬物担持ポリ乳酸-グリコール酸ナノ粒子が好中球に取り込まれ、骨髄-血液関門を通過して輸送され、骨髄内の薬物濃度を高める方法を実証するものである。この原理を2つのモデルで応用することを実証した。骨転移がんモデルでは、好中球がカバジタキセルを輸送し、腫瘍の成長を有意に抑制することが示された。骨粗鬆症モデルでは、好中球がテリパラチドを送達することで、骨密度が大幅に増加し、骨粗鬆症の指標を緩和することが示された。

2023 年 5 月 31 日 吉田 明弘 抄読

Microbial peptides activate tumour-infiltrating lymphocytes in glioblastoma.

R Naghavian, W Faigle, P Oldrati, J Wang, N C Toussaint, Y Qiu, G Medici, M Wacker, L K Freudemann, P-E Bonté, M Weller, L Regli, S Amigorena, H-G Rammensee, J S Walz, S D Brugger, M Mohme, Y Zhao, M Sospedra, M C Neidert, R Martin.

Nature. 617:807-817, 2023

細菌ペプチドは膠芽腫の腫瘍浸潤リンパ球を活性化する。

微生物の器官は、人体の数多くの生理的プロセスにおいて重要な役割を担っており、最近では、免疫チェックポイント阻害剤に対する反応を修飾することが示されている。ここでは、膠芽腫に対する免疫反応における微生物器官の役割とその潜在的な役割に言及することを目的としている。我々は、膠芽腫の組織と腫瘍細胞株の両方の HLA 分子が細菌特異的なペプチドを持つことを実証した。この知見から、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) が腫瘍由来の細菌ペプチドを認識するかどうかを検討することにした。HLA クラス II 分子から溶出した細菌ペプチドは、非常に弱いながらも TIL に認識された。TIL の CD4+T 細胞クローンの特異性を探るために、偏りのない抗原探索アプローチを用いて、病原性細菌、常在腸内細菌叢、さらに膠芽腫関連腫瘍抗原からの幅広いスペクトルのペプチドを認識することを明らかにした。これらのペプチドは、バルク TIL や末梢血メモリー細胞に対しても強い刺激性を示し、腫瘍由来の標的ペプチドに反応するようになった。我々のデータは、細菌性病原体と細菌性腸内細菌叢が、腫瘍抗原の特異的な免疫認識にどのように関与しているかを示唆している。TILs の微生物標的抗原を偏りなく同定することは、将来の個別化腫瘍ワクチン接種アプローチにとって有望である。

2023 年 6 月 7 日 上原 俊介 抄読

A tissue injury sensing and repair pathway distinct from host pathogen defense.

S Liu, Y H Hur, X Cai, Q Cong, Y Yang, C Xu, A M Bilate, K A U Gonzales, S M Parigi, C J Cowley, B Hurwitz, J-D Luo, T Tseng, S Gur-Cohen, M Sribour, T Omelchenko, J Levorse, H A Pasolli, C B Thompson, D Mucida, E Fuchs.

Cell. 186:2127-2143, 2023

宿主病原体防御とは異なる組織傷害感知と修復の経路

病原体感染と組織傷害は、恒常性を破壊する普遍的な損傷である。自然免疫は微生物の感染を感知し、サイトカイン/ケモカインを誘導して耐性機構を活性化する。今回我々は、病原体によって誘導されるほとんどのサイトカインとは対照的に、インターロイキン 24 (IL-24) は組織損傷後にバリア上皮前駆細胞によって主に誘導され、微生物叢や適応免疫とは独立していることを示す。さらに、マウスにおける IL24 アブレーションは、表皮の増殖および再上皮化だけでなく、真皮創傷床内の毛細血管および線維芽細胞の再生も妨げる。逆に、恒常性表皮における異所性 IL-24 誘導は、全体的な上皮間葉組織修復反応を引き起こす。機構的には、IL24 発現は上皮 IL24 受容体/STAT3 シグナル伝達と低酸素安定化 HIF1 α の両方に依存しており、これらは傷害後に収束して、IL-24 媒介受容体シグナル伝達と代謝調節に関連する自己分泌および傍分泌シグナル伝達を誘発する。したがって、感染を解消するための病原体の自然免疫感知と並行して、上皮幹細胞は損傷シグナルを感知して、IL-24 媒介の組織修復を調整する。

2023 年 6 月 7 日 劉 子洋 抄読

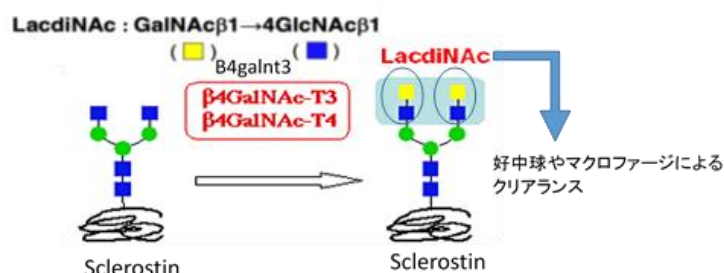
B4GALNT3 regulates glycosylation of sclerostin and bone mass

S Movérare-Skrtic, J Voelkl, K H Nilsson, M Nethander, T T D Luong, I Alesutan, L Li, J Wu, K Horkeby, M K Lagerquist, A Koskela, J Tuukkanen, J H Tobias, U H Lerner, P Henning, C Ohlsson.

eBioMedicine. 91:104546, 2023

B4GALNT3 はスクレロステンの糖鎖修飾と骨量を制御する

(背景) 全身的なスクレロステイン阻害は骨折リスクを効率的に減少させるが、心血管への副作用と関連している。循環血中スクレロステインの最も強い遺伝的シグナルは B4GALNT3 遺伝子領域であるが、本当に、循環血中スクレロステインレベル増減の原因遺伝子かどうかは不明である。B4GALNT3 は、 β -1,4-N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ 3 という酵素を発現する。B4GALNT3 は、N-アセチルガラクトサミンをタンパク質上糖鎖末端の N-アセチルグルコサミンに転移する(これを LDN-グリコシル化と呼ぶ)。(方法) B4GALNT3 が循環血中スクレロステインレベル増減の原因遺伝子であるかどうかを決定するために、B4galnt3^{-/-}マウスを開発し、血清中の総スクレロステインと LDN-グリコシル化スクレロステインの濃度を測定した。さらに、骨芽細胞様細胞を用いて LDN-グリコシル化機序解析を行った。循環血中スクレロステインレベルとの因果関係の決定にはメンデルランダム化法を用いた。(発見したこと) B4galnt3^{-/-}マウスは循環血スクレロステインレベルが高く、B4GALNT3 が循環血スクレロステインレベルと低骨量の原因遺伝子であることが確定した。しかし、血清 LDN-グリコシル化スクレロステインのレベルは、B4galnt3^{-/-}マウスにおいて低かった。B4galnt3 と Sost(スクレロステインの遺伝子名)は in vivo 骨芽細胞系細胞において共発現していた。骨芽細胞様細胞における B4GALNT3 の過剰発現は LDN-グリコシル化スクレロステインのレベルを増加させ、B4GALNT3 のサイレンシングは LDN-グリコシル化スクレロステインのレベルを減少させた。メンデルランダム化解析結果によれば、B4GALNT3 遺伝子のバリエーションによって遺伝学的に予測される高い循環スクレロステイン濃度は、低い BMD および高い骨折リスクと因果関係があったが、高い心筋梗塞リスクとは関係がなかった。グルココルチコイド投与は骨における B4galnt3 の発現を減少させ、このことは、グルココルチコイドによる骨量減少に関与している可能性がある。(結論) B4GALNT3 は、スクレロステインの LDN-グリコシル化という骨の生理反応を担う Key 因子である。著者らは、B4GALNT3 を介したスクレロステインの LDN-グリコシル化が骨特異的な骨粗鬆症治療標的である可能性を提唱する。グリコシル化を標的にすれば、全身的なスクレロステインの阻害による抗骨折効果を、これまで示されてきた心血管系への副作用と分離し得るかもしれない。



2023 年 6 月 21 日 石田 昌義 抄読

cFLIP suppression and DR5 activation sensitize senescent cancer cells to senolysis

L Wang, H Jin, F Jochems, S Wang, C Liefink, I M Martinez, G D Conti, F Edwards, R L d Oliveira, A Schepers, Y Zhou, J Zheng, W Wu, X Zheng, S Yuan, J Ling, K Jastrzebski, M D S Dias, J-Y Song, P N H Celie, H Yagita, M Yao, W Zhou, R L Beijersbergen, W Qin, R Bernards.

Nat Cancer. 3 :1284-1299, 2022.

cFLIP の抑制と DR5 の活性化により、老化したがん細胞は老化分解に敏感になる

老化細胞を死滅させる薬剤であるセノリティクスは、老化を促進するがん治療薬に対する反応を改善するために提案されているが、広範に作用するセノリティクス薬剤がないため、依然として難しい。我々は、異なる老化がん細胞モデルにおいて CRISPR/Cas9 を用いた遺伝子スクリーニングを行い、デス受容体阻害剤 cFLIP の欠損が老化がん細胞に共通する脆弱性であることを突き止めた。老化細胞は、NF- κ B を介したデス受容体 5 (DR5) とそのリガンド TRAIL の発現上昇によりアポトーシス死の呼び水となるが、cFLIP の発現上昇により死から保護される。アゴニスト抗体による DR5 シグナルの活性化は、BRD2 阻害による cFLIP の抑制によってさらに増強され、様々な老化したがん細胞を効率よく死滅させることができる。さらに、老化細胞は、サイトカインの分泌を介したバイスタンダー効果により、DR5 アゴニストによる殺傷に対して隣接する非生存細胞を感作する。我々は、様々な動物モデルにおいて、老化促進療法と DR5 活性化を組み合わせることで、この「ワンツーパーチ」がん治療法を検証している。

2023 年 6 月 21 日 堀部 寛治 抄読

Dentoalveolar Alterations in an Adenine-Induced Chronic Kidney Disease Mouse Model.

F F Mohamed, F A de Oliveira, Y Kinoshita, R R Yalamanchili, L A Eltilib, N L Andras, S Narisawa, T Tani, E Y Chu, J L Millán, B L Foster.

J Bone Miner Res. 38:1192-1207, 2023

アデニン誘発慢性腎不全モデルマウスにおける歯槽骨の変化

慢性腎不全(CKD)は、腎臓の障害と腎機能低下を特徴とする。CKD 起因性ミネラル・骨障害(CKD-MBD)は、高リン酸血症や副甲状腺ホルモン(PTH)分泌の上昇、骨格異常、血管石灰化などのミネラルのホメオスタシス不全により引き起こされる。CKD-MBD は口腔にも影響を与え、唾液腺機能障害、エナメル質の減形成と損傷、象牙質の過剰形成、歯髓腔狭窄、歯髓内石灰化、顎骨変化などにより、歯周病や歯の喪失など臨床症状を引き起こす。しかし、そのメカニズムは完全には解明されておらず、また CKD マウスモデルでは、腎摘出などの感染症リスク、死亡率の高い侵襲的外科処置が必要とされることが一般的である。筆者らは、アデニン食(AD)誘発 CKD(AD-CKD)モデルマウスの歯槽骨への影響を明らかにすることを目的とし実験を行った。8 週齢の C57BL/6J マウスに、正常リン食(コントロール:CTR)またはアデニン食・高リン食(CKD)を与え、腎不全を誘発させた。マウスは 15 週齢で安楽死させ、マイクロ CT 撮影と組織学的検討のために下顎骨を採取した。CKD マウスは、腎不全、高リン酸血症、副甲状腺機能亢進症を示し、大腿骨の皮質骨が多孔化した。CKD マウスは CTR マウスに比べ、臼歯部のエナメル質体積が 30%減少していた。エナメル質の摩耗は、CKD マウスの顎下腺における導管の減少、腺房部の異所性石灰化、オステオポンチン(OPN)沈着の変化による口腔内環境変化との関連が示唆された。CKD マウスの臼歯部は損傷により扁平化し、象牙質が露出していた。CKD マウスでは臼歯部の象牙質/セメント量が 7%増加し、歯髓腔は減少した。組織学的には、過剰な第三象牙質、OPN の増加を含む歯髓-象牙質細胞外マトリックスタンパク質の変化が認められた。CKD マウスの下顎骨体積は CTR マウスとの比較で 12%減少し、骨密度は 9%減少した。CKD マウスの歯槽骨は、組織非特異的アルカリフォスファターゼの局在、OPN の沈着、破骨細胞数の増加を示していた。AD-CKD は、CKD 患者で報告された主要な症状を再現し、CKD に関連する口腔障害に関する新しい知見を明らかにした。この実験モデルは、歯槽骨欠損のメカニズムや治療を研究するために有用であると考えられる。

2023 年 6 月 28 日 小出 雅則 抄読

Neutrophil extracellular traps and extracellular histones potentiate IL-17 inflammation in periodontitis

T S Kim, L M Silva, V I Theofilou, T Greenwell-Wild, L Li, D W Williams, T Ikeuchi, L Brenchley; NIDCD/NIDCR Genomics and Computational Biology Core; T H Bugge, P I Diaz, M J Kaplan, C Carmona-Rivera, N M Moutsopoulos.

J Exp Med. 220:e20221751, 2023

好中球細胞外トラップおよび細胞外ヒストンが歯周炎における IL-17 炎症を増強させる

好中球は、自然免疫応答性において重要な役割を担っている。しかし、過剰な好中球の活性化は、歯周炎の炎症トリガーとなっている。著者らは、好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps, NETs) が歯周炎における病原性炎症の初期トリガーとなることを明らかにした。好中球が歯周炎発症後の早期に歯肉口腔粘膜に浸潤し、NETs を排出して粘膜炎症と骨破壊を引き起こすことを、動物モデルで実証した。NETs が炎症性骨破壊を引き起こすメカニズムを検討した結果、NETs の主要成分である細胞外ヒストンが IL-17/Th17 反応を上昇させ、骨破壊を引き起こすことを明らかにした。更に、重度歯周炎患者の血液および局所病変において、NETs 複合体および典型的な NETs 関連翻訳後修飾を有する細胞外ヒストンのレベルが、交絡疾患がないにもかかわらず、著しく上昇していることを示した。つまり、NETs が IL-17 免疫の引き金となり、ヒトの炎症性骨喪失を引き起こすことを明らかにした。

著者らは、細胞外ヒストンのシトルリン化も炎症性骨破壊のトリガーとなることを示している。2023 年 3 月に小林先生が紹介された Brewer ら (Sci Transl Med, 2023) の論文でも歯周病における好中球による細菌成分のシトルリン化がリウマチ悪化のトリガーとなることが示された。両者は、シトルリン化タンパクが歯周病やリウマチに共通する炎症性骨破壊因子のトリガーであることを示しており、今後の更なる解明が期待される。

2023 年 6 月 28 日 西田 大輔 抄読

RANKL+ senescent cells under mechanical stress: a therapeutic target for orthodontic root resorption using senolytics

Y Zhou, A Nishiura, H Morikuni, W Deng, T Tsujibayashi, Y Momota, Y Azetsu, M Takami, Y Honda, N Matsumoto

Int J Oral Sci. 15:20,2023

RANKL+老化細胞:セノリティクス(老化細胞除去)を利用した歯科矯正における歯根吸収の治療標的

歯列矯正の歯根吸収は長期にわたる問題であり、効果的な治療戦略はない。歯根吸収は、骨吸収を行う破骨細胞と類似した破歯細胞によって行われる。そして、破骨細胞および破歯細胞は、破骨細胞調節因子である receptor activator of the nuclear factor-kappa B ligand(RANKL)によって誘導・活性化される。歯科矯正による機械的ストレスは歯周組織の RANKL 発現を活性化させると同時に、細胞老化を誘導することが報告されている。しかし、矯正における歯根吸収のメカニズム、特に老化細胞に関連するメカニズムは不明のままである。今回の論文では、矯正による機械的ストレスが RANKL+のセメント芽細胞、PDL 細胞の老化を引き起こし、セノリティクス(老化細胞除去薬)であるダサチニブとケルセチンのカクテルで、これらの細胞除去することで歯根吸収を抑制できることを示している。L ループを付与した矯正装置による歯列矯正により、矯正セメント芽細胞と歯根膜細胞で細胞老化(p21+または p16+)が起こり、矯正 3 日目から RANKL 発現が増え、酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRAP)陽性破歯細胞を誘導することで、歯根吸収が引き起こされることが分かった。この時、p16+老化細胞よりも p21+老化細胞の方が RANKL を発現していた。また、RANKL+非老化細胞の数にはわずかな変化しか観察されなかったが、RANKL+ 老化細胞は 7 日目から顕著に増加した。興味深いことに、根の吸収窩にはカテプシン K+、p21+、p16+ 細胞も見つかり、破歯細胞も老化していることが示唆された。ダサチニブとケルセチンを経口投与すると、これらの老化細胞と TRAP+細胞が著しく減少し、最終的に根の吸収が軽減された。まとめると、これらの結果は、歯列矯正による歯の移動が誘発する RANKL+老化細胞における異常な刺激が、破歯細胞形成とそれに続く歯根の吸収において極めて重要な役割を果たすことを明らかにしている。これらの発見は、歯科矯正による歯の移動中の歯根の吸収を防ぐための新しい治療標的を提供する。