

2023年10月4日 吉田 明弘 抄読

Interferon- ϵ is a tumour suppressor and restricts ovarian cancer

Z R C Marks, N K Campbell, N E Mangan, C J Vandenberg, L J Gearing, A Y Matthews, J A Gould, M D Tate, G Wray-McCann, L Ying, S Rosli, N Brockwell, B S Parker, S S Lim, M Bilandzic, E L Christie, A N Stephens, E de Geus, M J Wakefield, G-Y Ho, O McNally, D D L Bowtell, N A de Weerd, C L Scott, N M Bourke, P J Hertzog.

Nature. 620: 1063-1070, 2023

インターフェロン- ϵ は腫瘍抑制因子であり、卵巣がんを抑制する。

高悪性度漿液性卵巣癌は、広範な腹膜転移を伴う晩発性で、化学療法抵抗性が高いため生存率が低く、病態に関する新しい知見に基づく新しい治療法が必要とされている。ここでは、インターフェロン- ϵ (IFN ϵ) の腫瘍抑制活性について述べる。IFN ϵ は、高悪性度漿液性卵巣癌の発生細胞である卵管上皮細胞に恒常的に発現しており、その後、腫瘍の発生過程で消失する。卵巣がん患者由来の異種移植片、同所性および播種性同系モデル、Trp53 および Brca 遺伝子に変異のあるまたはない腫瘍細胞株など、いくつかのプレ臨床モデルにおいて、その抗腫瘍活性を特徴づけた。異なる細胞区画における IFN ϵ 受容体 IFNAR1 の操作、IFN ϵ への曝露状態の違い、および IFN シグナル伝達のグローバルな測定法を用いて、IFN ϵ の抗腫瘍活性のメカニズムが腫瘍細胞への直接的な作用と、重要な点として抗腫瘍免疫の活性化を含むことを示した。IFN ϵ は抗腫瘍 T 細胞とナチュラルキラー細胞を活性化し、骨髄由来抑制細胞と制御性 T 細胞の蓄積と活性化を阻止した。このように、IFN ϵ は女性の生殖管に内在する腫瘍抑制因子であり、他の I 型 IFN とは異なる卵巣癌のモデルにおけるその活性は、卵巣癌の新たな治療法の可能性を示唆する。

2023年10月11日 何 治鋒 抄読

Evolutionarily divergent mTOR remodels translome for tissue regeneration

O Zhulyan, H D Rosenblatt, L Shokat, S Dai, D Kuzuoglu-Öztürk, Z Zhang, D Ruggero, K M Shokat. M Barna.

Nature. 620, 163–171, 2023

進化的に異なる mTOR が組織再生のためにトランスラチオームをリモデリングします。

生物学における未解明の謎の 1 つは、アホロートルなどの一部の種が組織を再生できるのに対して、哺乳類ができない理由です。ここでは、怪我への応答におけるタンパク質合成の迅速な活性化が、アホロートル (*Ambystoma mexicanum*) における四肢再生に不可欠な特徴であることを示します。ポリソームシーケンシングを適用することで、怪我への応答として既存の mRNA からの翻訳レベルで選択的に活性化される抗酸化剤やリボソーム構成要素を含む数百のトランスクリプトを特定します。一方、マウスの再生不能な指の切断にはタンパク質合成が活性化されません。アホロートルにおける組織再生と翻訳制御を仲介する主要な上流シグナルとして mTORC1 経路を特定します。有尾両生類の間で mTOR タンパク質配列のユニークな拡張を発見します。人間の細胞でアホロートル mTOR (axmTOR) をエンジニアリングすることで、これらの変化がアホロートルがこの経路を高度に不安定な状態で急速に活性化できるようにする過敏なキナーゼを作り出すことを示します。この変化により、アホロートル mTOR は栄養感知に対してより感受性が高まり、アミノ酸輸送の阻害が組織再生を阻害するのに十分です。これらの発見は、高度に再生能力のある種における傷の治癒の初期段階を調整するトランスラチオームの予期せぬ影響を強調し、脊椎動物の再生能力に関する私たちの理解における欠けていたリンクを提供します。

2023 年 10 月 18 日 劉 子洋 抄読

Generation of bicistronic Dmp1-Cre knock-in mice using a self-cleaving 2A peptide

T Nakamura, S Honda, S Ito, T Mizoguchi, T Yamamoto, M Kasahara, Y Kabe, K Matsuo, M Suematsu.

J Bone Miner Metab. 41: 470-480, 2023

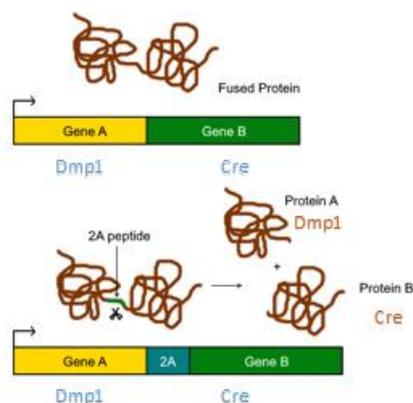
自己切断 2A ペプチドを用いたバイシストロニック Dmp1-Cre ノックインマウスの作製

【背景】 P1 フェージの Cre リコンビナーゼ-遺伝子座の組換え (Cre/loxP) システムを用いた条件付き遺伝子操作は、in vivo での遺伝子機能や細胞系譜を明らかにするための重要なツールである。この方法の成果は、Cre ドライバーマウス系統の性能に左右される。ほとんどの場合、Cre ノックインマウスはランダムに挿入された Cre トランスジェニックマウスよりも優れた特異性を示す。しかし、ノックイン後、Cre で置換された元の遺伝子の発現は失われる。

【材料と方法】 象牙質マトリックスタンパク質 1 (Dmp1) 遺伝子のコード領域末端に 2A 自己切断ペプチドをコードするウイルス T2A 配列と Cre 遺伝子を導入した分化骨芽細胞および骨細胞特異的 Cre ノックインマウス系統を作製した。

【結果】 Dmp1-T2A-Cre マウスは、骨芽細胞、骨細胞、象牙芽細胞、歯根膜細胞において高い Cre 発現を示し、2A 自己切断ペプチドは Dmp1 と Cre タンパク質の両方を効率的に産生することを確認した。さらに、Dmp1 ノックアウトマウスとは異なり、ホモ接合体 Dmp1-T2A-Cre マウスは骨格に異常を示さなかった。Cre レポーター系統を用いた解析では、骨格において分化した骨芽細胞および骨細胞特異的な Cre を介した組み換えが確認された。さらに、組換えは骨格筋細胞、精母細胞、腸細胞の一部の核でも検出された。

【結論】 2A-Cre は in vivo で効果的に機能する。Dmp1-T2A-Cre ノックインマウスは、様々な遺伝子の硬組織における機能を研究する上で、有用なツールである。



2023 年 10 月 25 日 石田 昌義 抄読

Fumarate induces vesicular release of mtDNA to drive innate immunity.

V Zecchini, V Paupe, I Herranz-Montoya, J Janssen, I M N Wortel, J L Morris, A Ferguson, S Roy Chowdury, M Segarra-Mondejar, A S H Costa, G C Pereira, L Tronci, T Young, E Nikitopoulou, M Yang, D Bihary, F Caicci, S Nagashima, A Speed, K Bokea, Z Baig, S Samarajiwa, M Tran, T Mitchell, M Johnson, J Prudent, C Frezza

Nature. 615, 499–506, 2023

フマル酸は mtDNA の小胞放出を誘導し、自然免疫を促進する。

フマル酸ヒドラターゼ (FH) の変異は、遺伝性平滑筋腫症や腎細胞がんを引き起こす 1。腎臓における FH の欠損は、オンコメタボライトであるフマル酸の蓄積を通じて、いくつかの発がん性シグナル伝達カスケードを引き起こす 2。しかし、FH 欠損の長期的な影響については報告されているが、急性反応についてはこれまで研究されていない。ここで我々は、腎臓における FH 喪失の時系列を研究するために、誘導性モデルマウスを作製した。われわれは、FH の欠損がミトコンドリアの形態変化とミトコンドリア DNA (mtDNA) の細胞質への放出を早期に引き起こし、それが環状 GMP-AMP 合成酵素 (cGAS)-インターフェロン遺伝子刺激因子 (STING)-TANK 結合キナーゼ 1 (TBK1) 経路の活性化を引き起こし、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 (RIG-I) にも部分的に依存する炎症反応を刺激することを示した。メカニズム的には、この表現型はフマル酸によって媒介され、ソーティングネキシン 9 (SNX9) に依存する方法で、ミトコンドリア由来の小胞を介して選択的に起こることが示された。これらの結果から、細胞内フマル酸レベルの上昇は、ミトコンドリアネットワークの再構築とミトコンドリア由来小胞の生成を誘導し、細胞質への mtDNA の放出とそれに続く自然免疫応答の活性化を可能にすることが明らかになった。

2023年10月25日 石田 昌義 抄読

Fumarate induces vesicular release of mtDNA to drive innate immunity.

V Zecchini, V Paupe, I Herranz-Montoya, J Janssen, I M N Wortel, J L Morris, A Ferguson, S Roy Chowdury, M Segarra-Mondejar, A S H Costa, G C Pereira, L Tronci, T Young, E Nikitopoulou, M Yang, D Bihary, F Caicci, S Nagashima, A Speed, K Bokea, Z Baig, S Samarajiwa, M Tran, T Mitchell, M Johnson, J Prudent, C Frezza

Nature. 615, 499–506, 2023

フマル酸は mtDNA の小胞放出を誘導し、自然免疫を促進する。

フマル酸ヒドラターゼ (FH) の変異は、遺伝性平滑筋腫症や腎細胞がんを引き起こす 1。腎臓における FH の欠損は、オンコメタボライトであるフマル酸の蓄積を通じて、いくつかの発がん性シグナル伝達カスケードを引き起こす 2。しかし、FH 欠損の長期的な影響については報告されているが、急性反応についてはこれまで研究されていない。ここで我々は、腎臓における FH 喪失の時系列を研究するために、誘導性モデルマウスを作製した。われわれは、FH の欠損がミトコンドリアの形態変化とミトコンドリア DNA (mtDNA) の細胞質への放出を早期に引き起こし、それが環状 GMP-AMP 合成酵素 (cGAS)-インターフェロン遺伝子刺激因子 (STING)-TANK 結合キナーゼ 1 (TBK1) 経路の活性化を引き起こし、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 (RIG-I) にも部分的に依存する炎症反応を刺激することを示した。メカニズム的には、この表現型はフマル酸によって媒介され、ソーティングネキシン 9 (SNX9) に依存する方法で、ミトコンドリア由来の小胞を介して選択的に起こることが示された。これらの結果から、細胞内フマル酸レベルの上昇は、ミトコンドリアネットワークの再構築とミトコンドリア由来小胞の生成を誘導し、細胞質への mtDNA の放出とそれに続く自然免疫応答の活性化を可能にすることが明らかになった。

2023 年 10 月 25 日 堀部 寛治 抄読

Langerhans cells shape postnatal oral homeostasis in a mechanical-force-dependent but microbiota and IL17-independent manner

Y Jaber, Y Netanel, R Naamneh, O Saar, K Zubeidat, Y Saba, O Georgiev, P Kles, O Barel, Y Horev, O Yosef, L Eli-Berchoer, C Nadler, G Betser-Cohen, H Shapiro, E Elinav, A Wilensky, A-H Hovav.

Nat Commun. 14:5628, 2023

ランゲルハンス細胞は出生後の口腔粘膜の恒常性を、機械的刺激依存的・微生物叢および IL17 非依存的に形成する。

出生後の微生物叢と免疫系との相互作用が、生涯の粘膜上皮バリアにおける恒常性を確立させる。しかし、その均衡を維持するための上皮特異的な生理活性はほとんど分かっていない。離乳期の口腔粘膜上皮は、ランゲルハンス細胞 (LC) が局在しており、微生物プラークの発達と、上皮を損傷する可能性のある咀嚼が開始される。我々は、出生後の細菌叢の形成が口腔内 LC の分化を促進し、離乳期の獲得免疫が発達する状況を整えることを示した。LC は微生物プラークではなく、主に咀嚼の機械的な力に反応し、獲得免疫の誘導、上皮の完全性を維持、そして自然発生的な歯槽骨吸収を誘導した。咀嚼による機械的刺激は、LC のリンパ節への移動を誘導し、LC は微生物非依存的に上皮の完全性を維持する免疫系の発達を支持した。また、咀嚼により自然発生する歯槽骨吸収は、成人期とは異なり、IL-17 非依存的であった。これらの結果から、出生後の口腔粘膜恒常性の確立と成人期におけるその維持には、それぞれ異なるメカニズムが関与していることが示唆される。

2023年11月1日 小出 雅則 抄読

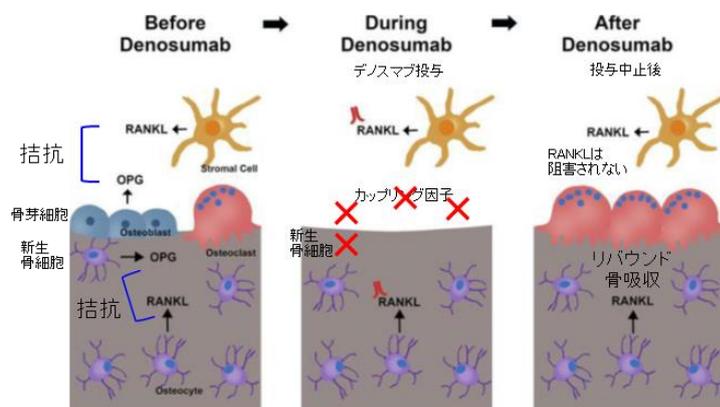
Reduced osteoprotegerin expression by osteocytes may contribute to rebound resorption after denosumab discontinuation

Q Fu, N C Bustamante-Gomez, H Reyes-Pardo, I Gubrij, D Escalona-Vargas, J D Thostenson, M Palmieri, J J Goellner, I Nookaew, C L Barnes, J B Stambough, E Ambrogini, C A O'Brien.

JCI Insight. 8: e167790, 2023

骨細胞による OPG 発現の低下は、デノスマブ中止後の骨吸収のリバウンドに寄与する可能性がある

デノスマブは抗ヒトRANKL抗体であり、骨吸収を強力に抑制し、骨量を増加させ、骨折リスクを低下させる。デノスマブ投与を中止すると、急激な骨吸収のリバウンドと骨量減少が起こるが、その分子メカニズムは不明である。著者らは、ヒト化 RANKL マウスを作製し、デノスマブ投与し、リバウンド骨吸収に関連する細胞および分子の状態を調べた。デノスマブ投与はヒト化 RANKL マウスの海綿骨の破骨細胞数と骨芽細胞数の両方を強力に抑制した。破骨細胞数の減少は、骨髄における破骨細胞前駆細胞数の変化とは関連していなかった。デノスマブの長期投与により、骨中の OPG mRNA 発現は減少したが、短期投与では減少しなかった。OPG 発現の局在から、OPG は骨細胞の亜集団によって産生されることが示された。デノスマブ長期投与により骨細胞の OPG 発現が減少したことから、骨細胞の成熟に伴い OPG の発現が低下することが示唆された。これと一致して、骨細胞の OPG 発現はヒトおよびマウスで皮質骨の表面付近に多く観察された。これらの結果は、新生骨細胞がリモデリング骨における OPG の重要な供給源であり、リモデリングを抑制すると、新生骨細胞の形成が減少することにより OPG の量が減少することを示唆している。新生骨細胞の欠如とそれらが産生する OPG が、デノスマブ中止後の骨吸収のリバウンドに寄与している可能性が示された。今後、成熟骨細胞で OPG 発現が抑止されるメカニズムの解明を期待したい。



OPG産生する新生骨細胞と骨芽細胞の喪失

2023年11月1日 西田 大輔 抄読

Force-Loaded Cementocytes Regulate Osteoclastogenesis via S1P/S1PR1/Rac1 Axis

H Wang, T Li, Y Jiang, S Chen, S Zou, L F Bonewald, P Duan.

J Dent Res. 102: 1376-1386, 2023

圧縮力を負荷されたセメント細胞は S1P/S1PR1/Rac1 軸を介して破骨細胞形成を調節する

歯科矯正誘発性炎症性根吸収 (Orthodontically induced inflammatory root resorption; OIIRR) は、歯科矯正治療の主要な医原性合併症であり、歯の寿命を深刻に危険にさらし、咀嚼機能を損なう。破骨細胞は、OIIRR の病理学的プロセスを開始する主要なエフェクター細胞であると考えられている。しかし、OIIRR の原因となる細胞機構および分子機構は依然として不明である。以前の筆者らの研究は、セメント質の主要な機械応答細胞であるセメント細胞が圧縮応力に応答して局所的に破骨細胞を活性化し、影響を与えることを明らかにした。今回の研究で筆者らは、セメント細胞における重要な機械伝達経路であるスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)シグナル伝達経路が、歯の移動を引き起こす生理学的圧縮ストレスまたは OIIRR を引き起こす病理学的ストレス下で破骨細胞を制御している可能性があるという仮説を立て実験を行った。より高い圧縮力が S1P の合成と分泌を刺激するのに対し、より低い圧縮力は IDG-CM6 セメント細胞におけるシグナル伝達を減少させる二相効果を示す。力を負荷したセメント細胞からの馴化培地を使用して、セメント細胞と破骨細胞の間の細胞間コミュニケーションを検証し、S1PR1 と Rac1 の選択的ノックダウンが S1P/S1PR1/Rac1 軸を介したセメント細胞主導の破骨細胞形成に役割を果たしていることを示した。そして、この軸の阻害剤の使用により、OIIRR の病理学的プロセスが軽減または防止された。このことからセメント細胞と破骨細胞の間の細胞間コミュニケーション機構は、OIIRR の有望な治療標的として機能する可能性がある。

2023年11月8日 吉田 明弘 抄読

C. difficile intoxicates neurons and pericytes to drive neurogenic inflammation

J Manion, M A Musser, G A Kuziel, M Liu, A Shepherd, S Wang, P-G Lee, L Zhao, J Zhang, R K R Marreddy, J D Goldsmith, K Yuan, J G Hurdle, R Gerhard, R Jin, S Rakoff-Nahoum, M Rao, M Dong.

Nature. 622: 611-618, 2023

Clostridioides difficile はニューロンとペリサイトに毒性を与え神経原性炎症を引き起こす。

Clostridioides difficile 感染症 (CDI) は、胃腸感染症の主な原因である。toxin B (TcdB) などの C. difficile 毒素によって引き起こされる過剰な結腸炎症は組織を損傷し、C. difficile の定着を促進するが、TcdB がどのようにして炎症を引き起こすのかは不明である。今回我々は、TcdB が、ニューロンの Frizzled 受容体 (FZD1, FZD2, FZD7) やペリサイトのコンドロイチン硫酸プロテオグリカン 4 (CSPG4) などの受容体を介して腸神経支配求心性ニューロンとペリサイトを標的とすることにより、神経性炎症を誘導することを報告する。TcdB は、ニューロンからの神経ペプチド物質 P (SP) とカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) の分泌、およびペリサイトからの炎症誘発性サイトカインの分泌を刺激する。解毒されたジフテリア毒素との融合を介した、外因性ジフテリア毒素受容体を発現するペプチド作動性感覚ニューロンへの TcdB 酵素ドメインの送達は、神経原性炎症を誘発し、CDI に関連する主要な結腸組織病理を十分再現する。逆に、SP、CGRP、または SP 受容体 (ニューロキニン 1 受容体) を欠くマウスは、盲腸 TcdB 注射および CDI の両方のモデルで病変の減少を示す。SP または CGRP シグナル伝達をブロックすると、標準的な C. difficile 株または TcdB2 変異体を発現する高毒性株に感染したマウスの組織損傷と C. difficile 株の量が軽減される。したがって、神経原性炎症を標的とすることは、CDI を治療するための宿主主導的な治療アプローチを提供する。

2023 年 11 月 8 日 中道 裕子 抄読

Kidney glycolysis serves as a mammalian phosphate sensor that maintains phosphate homeostasis.

W Zhou, P Simic, I Y Zhou, P Caravan, X V Parada, D Wen, O L Washington, M Shvedova, K A Pierce, C B Clish, M Mannstadt, T Kobayashi, M N Wein, H Jüppner, E P Rhee.

J Clin Invest. 133: e164610, 2023

腎解糖はリン酸ホメオスタシスを維持する哺乳類のリン酸センサーとして機能する

哺乳類においてリン酸レベルがどのように検出されるかは不明である。骨由来のホルモンである線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) は、腎臓のリン酸再吸収と 1,25(OH)₂D 産生を低下させることによって血中リン酸濃度を低下させるが、リン酸は骨の FGF23 発現を直接刺激しない。PET スキャンと LC-MS を用いて、リン酸が腎臓特異的な解糖とグリセロール-3-リン酸 (G-3-P) の合成を促進し、それが骨に循環して FGF23 の産生を誘発することを発見した。さらに、G-3-P を合成し、NADH を NAD⁺ に酸化する細胞質酵素である G-3-P デヒドロゲナーゼ 1 (Gpd1) が、リン酸刺激による G-3-P と FGF23 の産生と高リン血症の予防に必要なことを見出した。近位尿細管細胞において、リン酸の得られやすさが解糖と G-3-P 産生反応の促進決定因子になること、そして解糖と Gpd1 活性の促進が、細胞質 NAD⁺ のリサイクルを介して関連していることを明らかにした。最後に、主に近位尿細管に発現している II 型ナトリウム依存性リン酸共輸送体 Npt2a が、リン酸刺激による G-3-P 産生に腎臓特異性を与えることを示した。重要なことは、Npt2a または Gpd1 がいない場合、外因性の G-3-P が FGF23 産生を刺激したことである。このことは、G-3-P が腎臓における解糖系リン酸感知システムの下流にある重要な循環因子であることを裏付けている。これらの知見を総合すると、解糖はミネラル代謝とエネルギー代謝の接点に位置づけられ、腎臓-骨間のフィードバックループがリン酸ホメオスタシスを制御していることが明らかになった。

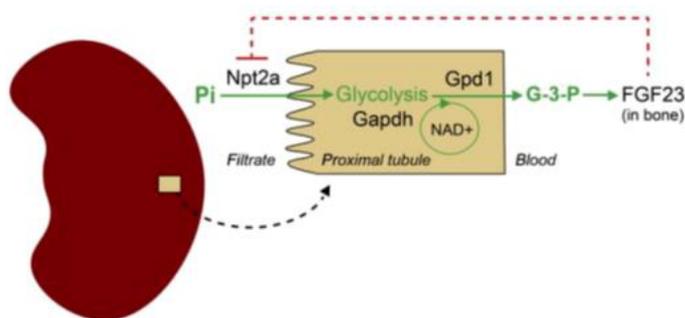


図 本論文の説明

Npt2a によって近位尿細管細胞に取り込まれた無機リン酸は、Gapdh の律速基質として働く

2023年11月15日 山下 照仁 抄読

An extra-erythrocyte role of haemoglobin body in chondrocyte hypoxia adaption.

F Zhang, B Zhang, Y Wang, R Jiang, J Liu, Y Wei, X Gao, Y Zhu, X Wang, M Sun, J Kang, Y Liu, G You, D Wei, J Xin, J Bao, M Wang, Y Gu, Z Wang, J Ye, S Guo, H Huang, Q Sun.

Nature. 622:834-841, 2023

軟骨細胞の低酸素適応におけるヘモグロビン体の赤血球外での役割

ヘモグロビンは、赤血球の酸素運搬体として知られ、酸素を長距離輸送する機能を持つが、赤血球以外でのその生理的役割はほとんど解明されていない。本研究では、軟骨細胞が大量のヘモグロビンを産生し、細胞質内にエオシン陽性体を形成することを発見した。ヘモグロビン体(Hedy)は、相分離を特徴とする膜のない凝縮体である。軟骨細胞におけるヘモグロビンの産生は低酸素によって制御され、HIF1/2 α 経路ではなく KLF1 に依存している。軟骨細胞におけるヘモグロビンの欠失は、重度の低酸素症、糖分解の亢進、軟骨組織の中心部における広範な細胞死とともに Hedy の喪失をもたらし、これは低酸素条件下で Hedy が制御していた酸素供給が失われたことに起因する。これらの結果は、軟骨細胞におけるヘモグロビンの赤血球外での役割を示し、軟骨細胞が Hedy を介して低酸素環境を生き延びるという、これまで認識されていなかったメカニズムを明らかにした。

2023年11月15日 中村 浩彰 抄読

MEMO1 is required for ameloblast maturation and functional enamel formation

M Kiel, S Wuebker, M T Remy, K A Riemondy, F Smith, C M Carey, T Williams, E Van Otterloo.

J Dent Res. 102:1261-1271, 2023

MEMO1 はエナメル芽細胞の成熟化と機能的なエナメル質形成に必要である

MEMO1 (mediator of cell motility 1) は細胞骨格、サイトカインレセプターのアダプターとして様々な機能を有しており、骨組織では FGFR を介した作用、口蓋裂との関連が報告されている。著者らはエナメル芽細胞に MEMO1 発現がみられたことから、K14:CRE 及び Pitx2:CRE マウスを用いて、歯原性上皮特異的 Memo1 欠損マウスを作製し、エナメル質形成不全症との関連について解析した。Memo1; K14CRE マウス、Memo1; Pitx2CRE マウスいずれも、切歯のエナメル質はチョーク様を示し、咬耗が著しく、破折も見られた。また、エナメル質の mineral density は低下しており、エナメル小柱は乱れを伴うエナメル質の構造異常を示した。組織学的解析により成熟期エナメル芽細胞と乳頭層が不明瞭であることから、形成期よりも成熟期に形態異常が生じていると考えられた。さらに、切歯形成端から細胞を採取し、single-cell RNA 解析を行ったところ、コントロールと比較して、歯原性上皮特異的 Memo1 欠損マウスでは EA (Early Ameloblast: 形成期エナメル芽細胞) クラスタが増加し、LA (Late Ameloblast: 成熟期エナメル芽細胞) クラスタは減少していた。同様に EA マーカー (アメロゲニン、エナメルリン) 発現は上昇し、LA マーカー (Klk4、Odam) 発現は低下していた。これらの結果から、MEMO1 は形成期エナメル芽細胞から成熟期エナメル芽細胞への分化、エナメル質の石灰化に重要であることが明らかとなった。MEMO1 は様々な機能を有していることから、どのようなメカニズムによりエナメル芽細胞分化を制御しているかについては不明であるものの、本論文は MEMO1 がエナメル形成不全症の責任遺伝子になり得ることを示唆している。

2023年11月22日 何 治鋒 抄読

Bone marrow endosteal stem cells dictate active osteogenesis and aggressive tumorigenesis

Y Matsushita, J Liu, A K Yan Chu, C Tsutsumi-Arai, M Nagata, Y Arai, W Ono, K Yamamoto, T L Saunders, J D Welch, N Ono.

Nature Communications. 14: 2383, 2023

骨髄内皮骨芽細胞は、活発な骨形成と侵襲性腫瘍形成を決定する。

骨髄には、骨形成の重要な調節因子であるストローマ区画の様々な集団の骨幹幹細胞 (SSCs) が含まれています。成人および高齢の骨髄において、レプチン受容体 (LepR) 陽性の血管周囲のストローマ細胞が骨形成オステオブラストの主要な源であることがよく説明されています。しかし、若い骨髄における SSCs の同定と活発な骨形成の調整方法は不明です。ここでは、骨髄内皮の SSCs は、線維芽細胞増殖因子受容体 3 (Fgfr3) と骨形成オステオブラストおよび軟骨球過渡性 (OCT) のアイデンティティによって定義され、一部の特徴を有しています。これらの Fgfr3-creER でマーキングされた内皮性ストローマ細胞は、若い段階では幹細胞の割合に貢献し、成人期では後にレプリークマーキングされたストローマ細胞に置き換えられます。さらに、Fgfr3 陽性の内皮性ストローマ細胞は、p53 腫瘍抑制因子の喪失により自己複製が規制されず、異常な骨原性運命によって侵襲的な骨肉腫様病変を引き起こします。したがって、Fgfr3 陽性の内皮性 SSCs は若い骨髄に豊富であり、骨形成の強力な源を提供し、正常および異常な骨形成の両方に貢献します。

2023 年 11 月 22 日 上原 俊介 抄読

Skeletal muscle-derived extracellular vesicles transport glycolytic enzymes to mediate muscle-to-bone crosstalk.

S Ma, X Xing, H Huang, X Gao, X Xu, J Yang, C Liao, X Zhang, J Liu, W Tian, L Liao.

Cell Metab. 35: 2028-2043, 2023

骨格筋由来細胞外小胞は、筋-骨クロストークを媒介するために解糖の酵素を輸送する

骨形成を制御する骨格筋に由来する合図を特定することは、筋肉と骨の間のクロストークを理解し、骨変性疾患の治療法を開発するために不可欠である。今回、我々は骨格筋が複数の細胞外小胞 (Mu-EV) を分泌していることを確認した。これらの Mu-EV は血流を通過して骨に到達し、そこで骨髄間葉系幹細胞/間質細胞 (BMSC) によって貪食される。Mu-EV は BMSC の骨形成分化を促進し、マウスの廃用性骨粗鬆症を予防した。Mu-EV の量と生物活性は、骨格筋の機能と密接に関連していた。プロテオミクス分析により、Mu-EV には多数のタンパク質が存在し、その一部は骨代謝、特に解糖を調節している可能性があることが明らかになった。その後の研究により、Mu-EV は乳酸デヒドロゲナーゼ A をこれらの細胞に送達することによって BMSC の解糖を促進することが示された。要約すると、これらの発見は、Mu-EV が BMSC 代謝調節と骨形成刺激に重要な役割を果たし、廃用性骨粗鬆症の治療に有望なアプローチを提供することを明らかにする。

2023年11月29日 堀部 寛治 抄読

Omics-Based Mathematical Modeling Unveils Pathogenesis of Periodontitis in an Experimental Murine Model

C Fujihara, K Murakami, S Magi, D Motooka, T Nantakeeratipat, A Canela, R J Tanaka, M Okada, S Murakami.

J Dent Res. 102:1468-1477, 2023

オミックスに基づく数理モデルによる、マウス実験モデルにおける歯周炎の病因の解明

歯周炎は多因子疾患であり、細菌と宿主の遺伝的要因の動的相互作用によって進行する。近年のオミックス解析の流れにより、多くの歯周炎関連リスク因子が発見されている。しかし、個々の因子が歯周炎の病態にどの程度影響しているかは未だ不明である。本論文では、オミックス解析と数理モデル解析により、歯周炎の発症に関連する複数の重要因子を同定し、各因子が歯槽骨吸収に及ぼす影響を定量的に予測することを目的とする。まず、マウス(各時点で $n=3$ または 4) の臼歯に絹糸結紮による歯周炎を誘発した。次に、マイクロ CT による歯槽骨吸収、RNA シークエンスによる歯周組織での遺伝子発現の変化、および 16S リボソーム RNA シークエンスによる歯肉のマイクロバイオーームについて、それぞれの疾患発症過程における変化を評価した。オミックスデータ解析により、歯周炎の発症に関与する主要な因子(細菌および分子)が同定された。次に、常微分方程式を用いて歯周炎発症の数理モデルを構築し、キープレイヤーとなる因子間での動的制御相互作用を記述し、出力として歯槽骨の完全性を予測した。最後に、動的な実験データを用いてモデルパラメータを推定し、in vivo 実験により歯槽骨吸収への影響に関するモデル予測の妥当性を検証した。モデルの予測結果と実験結果から、細菌を介した Toll-like Receptor の活性化によって誘導される単球の遊走促進が、歯周炎における歯槽骨吸収を制御する主要な応答であることが明らかになった。一方、骨芽細胞を介した破骨細胞の分化は、歯周炎状態における骨の完全性にあまり影響を及ぼさなかった。

2023年12月6日 小出 雅則 抄読

Epstein-Barr Virus promotes the production of Inflammatory cytokines in gingival fibroblasts and RANKL-Induced osteoclast differentiation in RAW264.7 cells

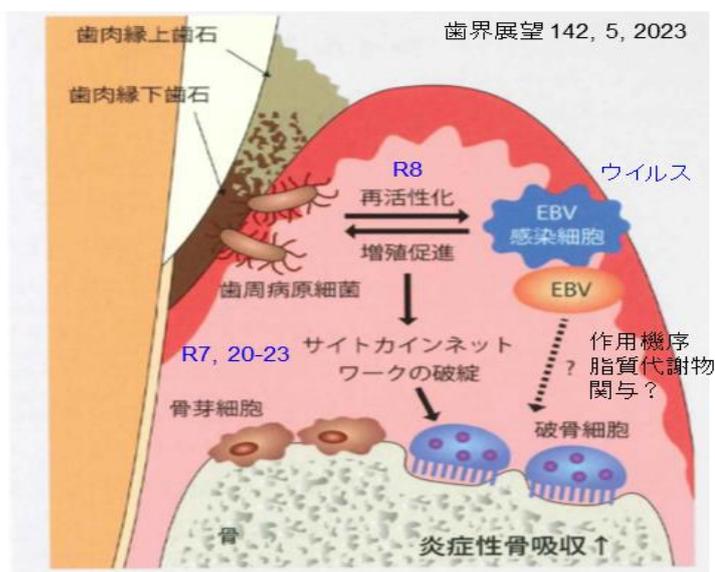
S Yokoe, A Hasuike, N Watanabe, H Tanaka, H Karahashi, S Wakuda, O Takeichi, T Kawato, H Takai, Y Ogata, S Sato, K Imai.

Int J Mol Sci. 23: 809, 2022

Epstein-Barr ウイルスは歯肉線維芽細胞における炎症性サイトカインの産生と RAW264.7 細胞における RANKL 誘導性の破骨細胞分化を促進する

歯周炎は歯の支持組織の破壊を引き起こす炎症性疾患であり、世界中の成人人口の半数以上が罹患している重大な公衆衛生上の問題である。細菌の活動だけでは歯周炎の臨床的特徴を十分に説明できないため、エプスタイン・バーウイルス(EBV)などのヘルペスウイルスファミリーのメンバーが歯周炎の病因に関与していることが示唆される。しかし、歯周炎の病因におけるEBVの役割は不明である。著者らは、ヒト歯肉線維芽細胞(HGF)における炎症性サイトカインの発現と破骨細胞の分化誘導に対する不活化EBVの影響を調べた。著者らは、HGFにおいて不活化EBV添加が濃度依存的に高レベルのIL-6と-8を誘導することを見出した。HGF中のIL-6と-8のレベルは、細胞をEBVで処理した方が、リポ多糖やリポテイコ酸で処理した場合よりも高かった。EBVは、I κ B分解、NF- κ B転写およびRAW264.7細胞の破骨細胞様細胞への分化を誘導した。これらは、EBVが細胞に感染していなくても、口腔細胞やマクロファージとの接触により炎症性サイトカイン産生や破骨細胞の分化に寄与し、歯周炎の発症と進行を引き起こすことを示唆する。今後、EBVが破骨細胞を誘導するメカニズムの解明を期待したい。

今井健一先生の歯界展望の概念図



2023年12月6日 石田 昌義 抄読

Aging disrupts MANF-mediated immune modulation during skeletal muscle regeneration

N S Sousa, M F Brás, I B Antunes, P Lindholm, J Neves, P Sousa-Victor.

Nat Aging. 3: 585-599, 2023

加齢は骨格筋再生における MANF を介した免疫調節を阻害する

加齢に伴う骨格筋再生能の低下は多因子によるものであるが、再生不全に対する免疫機能不全の寄与は不明である。マクロファージは、筋再生時の効果的なデブリクリアランスと筋幹細胞の活性化に必須であるが、筋修復時のマクロファージ機能を支配する調節機構はほとんど未解明である。われわれは、骨格筋再生時に働く新しい免疫調節機構を明らかにした。この機構は、老化した動物では破綻し、マクロファージ機能の調節に依存している。免疫調節因子である間脳性星細胞由来神経栄養因子(MANF)は、若いマウスでは筋損傷後に誘導されるが、老齢動物では誘導されず、その発現が再生の成功に必須である。老化した筋肉における再生障害は、MANF 欠損モデルに見られるような修復に関連した骨髄応答の欠陥と関連しており、MANF の投与によって改善される可能性がある。我々は、MANF レベルを回復させることが、加齢筋の骨髄応答と再生能力を改善するための実行可能な戦略であることを提案する。

2023 年 12 月 13 日 西田 大輔 抄読

Exercise maintains bone homeostasis by promoting osteogenesis through STAT3

X Huang, Y Zhu, S Sun, X Gao, Y Yang, H Xu, A Jin, Y Liu, H Jia, Q Dai, L Jiang.

Int J Biol Sci. 19: 2021-2033, 2023

運動は STAT3 を介した骨形成の促進により骨の恒常性を維持する

骨は、運動による機械的負荷に関連して、密度、強度、微細構造の変化を示す。適切な運動は骨の恒常性を維持しますが、運動をしないと廃用性骨量が減少を示す。しかし、骨における機械的伝達の作用機構は依然として不明である。今回の研究では、骨代謝に対する運動の影響を研究するために、回し車運動と尾部懸垂モデルを実行した。その結果、骨芽細胞性シグナルトランスデューサーおよび転写活性化因子 3 (STAT3)の活性が、運動誘発性の骨量と代謝の変化に密接に関連していることがわかった。in vitro の Flexcell 張力負荷システムによる機械的刺激によって STAT3 活性が促進され、それに伴って骨髄間葉系幹細胞 (BMSC)の骨芽細胞への分化が増加した。対照的に、STAT3 リン酸化を阻害すると、力によって誘導される骨芽細胞の分化がブロックされた。さらに、STAT3 の薬理的な不活化は、運動誘発性の骨量の増加と骨形成を阻害した。そして、骨芽細胞系統特異的 Stat3 欠失が in vitro での力誘発性骨芽細胞分化を阻害し、in vivo で運動促進性の骨量と骨形成を損なう可能性があることを発見した。これにより、運動を介した骨代謝における骨芽細胞 STAT3 の重要な役割が確認された。STAT3 アゴニストであるコリベリンは、in vitro で骨芽細胞の分化を促進し、尾懸垂モデルでの骨形成を改善することにより、運動不足による廃用性骨量減少を部分的に救済した。まとめると、今回の研究は、運動を介した骨の恒常性の維持における STAT3 の重要な役割を明らかにし、STAT3 が、運動不足によって引き起こされる骨粗鬆症の潜在的な標的として機能する可能性がある。

2023年12月13日 中道 裕子 抄読

Transcription factor HNF4 α 2 promotes osteogenesis and prevents bone abnormalities in mice with renal osteodystrophy.

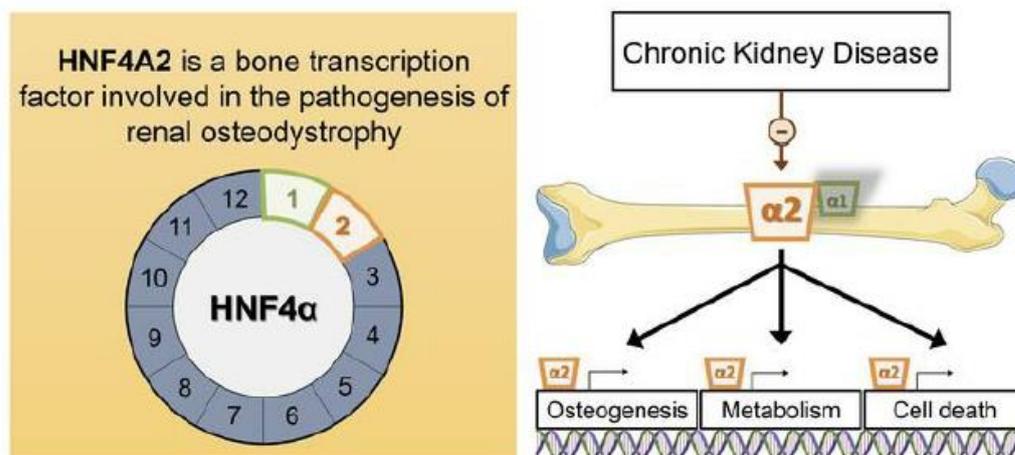
M Martinez-Calle, G Courbon, B Hunt-Tobey, C Francis, J Spindler, X Wang, L M D Reis, C S Martins, I B Salusky, H Malluche, T L Nickolas, R M Moyses, A Martin, V David.

J Clin Invest. 133: e159928, 2023

転写因子 HNF4 α 2 は骨形成を促進し、腎性骨異栄養症マウスの骨異常を予防する

腎性骨異栄養症 (ROD) は、慢性腎臓病 (CKD) 患者のほぼ全員が罹患する骨代謝障害であり、骨折、心血管イベント、死亡などの有害な臨床転帰と関連している。本研究で著者らは、肝細胞核因子 4 α (HNF4 α) が臓器の中では肝臓で最も高く発現している転写因子であるが、骨でも高発現していること、ROD 患者および ROD マウスでは骨の HNF4 α 発現が劇的に低下していることを示した。Osteoclastin-Cre による Hnf4 α の骨芽細胞特異的欠失は、細胞およびマウスにおいて骨形成障害をもたらした。Hnf4 α 1 と Hnf4 α 2 を欠損または過剰発現させた骨と細胞のマルチオミクス解析を用いて、HNF4 α 2 が骨形成、細胞代謝、細胞死を制御する主な骨 Hnf4 α アイソフォームであることを示した。その結果、骨芽細胞特異的に Hnf4 α 2 を過剰発現させると、CKD マウスの骨量減少が抑制された。この結果は、HNF4 α 2 が骨形成の転写制御因子であり、ROD の発症に関与していることを示している。

Graphical abstract



2023 年 12 月 20 日 山下 照仁 抄読

Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease.

H S-H Oh, J Rutledge, D Nachun, R Pálovics, O Abiose, P Moran-Losada, D Channappa, D Y Urey, K Kim, Y J Sung, L Wang, J Timsina, D Western, M Liu, P Kohlfeld, J Budde, E N Wilson, Y Guen, T M Maurer, M Haney, A C Yang, Z He, M D Greicius, K I Andreasson, S Sathyan, E F Weiss, S Milman, N Barzilai, C Cruchaga, A D Wagner, E Mormino, B Lehallier, V W Henderson, F M Longo, S B Montgomery, T Wyss-Coray .

Nature. 624:164-172, 2023

血漿プロテオームにおける臓器老化シグネチャーは、健康と病気を追跡する

動物実験によれば、老化は個体間だけでなく、個体内の臓器間でも異なる。著者らは、特定の臓器に由来するヒト血漿タンパク質のレベルを利用して、生きている個人の臓器特異的な老化の違いを測定した。機械学習モデルを用いて、11 の主要な臓器の老化を分析し、ヒトの寿命にわたる 5,676 人の成人を網羅する 5 つの独立したコホートにおいて、再現性よく臓器年齢を推定した。その結果、人口の 20%近くが 1 つの臓器で老化が強く加速し、1.7%が多臓器老化を有することがわかった。臓器の老化が加速すると死亡リスクが 20~50%高くなり、臓器特異的な疾患はそれらの臓器の老化の速さに関係する。著者らは、心臓の老化が加速している人は心不全リスクが 250%増加すること、脳と血管の老化が加速している人はアルツハイマー病 (AD) の進行を、血漿 pTau-181 とは独立して、またそれと同じくらい強く予測することを発見した。本研究で示したモデルは、血管石灰化、細胞外マトリックスの変化、シナプスタンパク質の脱落を早期の認知機能低下と関連付けるものである。以上より、血漿プロテオミクスデータを用いて臓器の老化を研究し、疾患と老化の影響を予測する、シンプルで解釈しやすい方法を紹介する。

2023年12月20日 中村 浩彰 抄読

Wnt signaling from Gli1-expressing apical stem/progenitor cells is essential for the coordination of tooth root development

R Lav, J Krivanek, N Anthwal, A S Tucker.

Stem Cell Reports. 18: 1015-1029, 2023

Gli1 を発現する歯根尖部幹細胞からの Wnt ligands は歯根形成に不可欠である

歯根形成過程において、間葉系幹細胞が Gli1 を発現すること、Wnt シグナルが間葉系幹細胞や Hertwig 上皮鞘の維持に重要であることが報告されている。著者らは、まず Axin2creERT2; R26mTmG マウスで、歯根形成期に古典的 Wnt シグナルが活性化された Axin2 発現細胞が象牙芽細胞に分化することを示している。Gli1creERT2; Wlsfl/fl マウスで Gli1 陽性細胞の Wnt ligands 分泌を消失させると歯根形成が停止することから、Wnt シグナルの歯根形成における重要性が示唆された。このマウスでは BMP シグナルおよび SHH シグナルが低下し、Hertwig 上皮鞘は断裂し、SOX9 発現も低下していた。また、Gli1creERT2; Sox9fl/fl マウスでも歯根形成が阻害されており、Gli1 陽性細胞の SOX9 は歯根発生に重要であることも示唆された。以上のことから、GLI1 陽性細胞が分泌する Wnt ligands は歯根形成に必須であり、間葉系幹細胞の分化および Hertwig 上皮鞘の維持に拘わっていることが示唆された。今後、BMP や Shh シグナルの低下、Hertwig 上皮鞘の断裂に関する上皮間葉相互作用の解明が期待される。