

2020年1月15日－3月25日

1. Proc Natl Acad Sci USA 116:25697-25706, 2019  
WNT/RYK シグナル伝達は、肺の発達と肺の損傷治癒過程において、Goblet (杯) 細胞の分化を制限している
2. Stem Cell Res Ther 10: 320, 2019  
歯根膜幹細胞は M2 マクロファージを誘導し歯周組織再生を促進する
3. Elife 8. pii: e47454, 2019  
骨形成には機械感受性の Piezo1 チャネルからの刺激が必要である
4. Elife. 8. pii: e49631, 2019  
機械刺激を介した Piezo1 刺激は、骨同化作用を促進する
5. Nature 576: 465-470, 2019  
腫瘍内ニッチは幹細胞様 CD8 陽性 T 細胞の維持および分化を行う
6. Cell 180:92-106, 2020  
再度の抗原投与 (ブースト) によるメモリーB 細胞の再活性化において、そのクローン数が制限され、胚中心への再移動も制限される
7. Nature 577: 676-681, 2020  
交感神経の高度な活性化はメラノサイト幹細胞を除去する
8. Nat Commun 11:332, 2020  
Wnt 制御による骨髄間質細胞の形質転換は骨再生を調整する
9. Cell 180:79, 2020  
血清アミロイド A タンパクは病原性 Th17 細胞を誘導し、炎症性疾患を促進する
10. Nat Commun. 2020 7;11:87.  
ヒトの破骨細胞-骨芽細胞結合因子の特定は、骨とエネルギー代謝の関係を明らかにする
11. Sci Rep 10:1778, 2020  
Porphyromonas gingivalis は、内皮細胞の機能障害性 autocrine effector である microvesicles の放出を誘導する
12. Cell Stem Cell 5:784-796, 2019  
機能的に異なった Mx1,  $\alpha$ SMA 陽性骨幹細胞の同定
13. Proc Natl Acad Sci USA 116:24133-24142, 2019  
転写因子 HNF-1 $\beta$  は、ゲノムワイドに  $\beta$ -catenin/LEF 結合サイトへ競合的に結合し、Wnt シグナルを抑制する
14. Sci Rep 9:19732, 2019  
新生児口腔マイクロバイオームの時間的推移と小児齲蝕の予防

15. Nature 577: 543-548, 2020  
微生物叢を標的とした母体抗体は新生児を腸内感染から保護する
16. Cell Rep 27:3124-3138, 2019  
Poly (ADP-Ribose) は、硬組織と血管の石灰化にかかわる
17. Nat Commun 10:1203, 2019  
ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ 1 は、Runx2 を上方制御することにより血管石灰化を促進する
18. J Dent Res 99:311-319, 2020  
歯根分岐部の形成に上皮由来の Wnt10a が必須である
19. Proc Natl Acad Sci USA 116:26808-26815, 2019  
オキシトシンは体組成を調整する
20. Nature 579: 284-290, 2020  
エピジェネティック療法は前転移ニッチを阻害して転移を抑制する
21. Nature 579: 260-264, 2020  
デコイエキソソームは細菌毒素に対し保護的にはたらく

1. 2020年1月15日(水) 中道裕子 抄読

WNT/RYK signaling restricts goblet cell differentiation during lung development and repair.

Kim HT, Yin W, Nakamichi Y, Panza P, Grohmann B, Buettner C, Guenther S, Ruppert C, Kobayashi Y, Guenther A, Stainier DYR.

Proc Natl Acad Sci USA 116:25697-25706. 2019

WNT/RYK シグナル伝達は、肺の発達と肺の損傷治癒過程において、Goblet (杯) 細胞の分化を制限している

喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、嚢胞性線維症など多くの肺疾患において、分泌細胞である杯 (Goblet) 細胞の化生 (metaplasia-本来存在しない部位に出現すること) および粘液過剰分泌が認められる。しかし、杯細胞への分化調節機構は明らかでない。本研究において、筆者らは生後の肺の発達制御因子同定のために化学変異原 N-aethyl N-nitrosourea (ENU) を用いた誘発性遺伝子突然変異スクリーニングを行った。その結果、肺杯細胞化生と粘液過剰分泌過程を制御する因子として Wnt 共受容体のひとつ Ryk を同定した。ENU 変異生成法による Ryk 変異マウスは、Ryk の stop コドン (595 番目のアミノ酸残基に相当) がトリプトファンに変異しており、その結果正常な Ryk タンパク質の C 末端に 4 5 アミノ酸残基が付加したため機能低下 (hypomorphic) 変異となった Ryk 変異タンパク (RykSL, SL: Stop Loss) を発現していた。この RykSL マウスでは、肺の炎症、肺杯細胞過剰生成、粘液の過剰分泌が生じていた。正常マウスの肺の発達過程において Ryk タンパク質は、肺の気道上皮に強く発現し、間葉細胞と肺胞上皮細胞にも発現が認められた。RykSL マウスの肺のトランスクリプトーム解析を行ったところ、RykSL マウスの肺の気道上皮において WNT /  $\beta$ -カテニンシグナル伝達経路が正常マウスに比べ著しく低下していることがわかった。そこで筆者らは、我々が松本歯科大学で作製した Rykflox マウスを用いて、汎上皮細胞特異的 Ryk 欠損 (Shh-Ryk-cKO) マウスと肺上皮細胞の一種のクラブ細胞特異的 Ryk 欠損マウスを作製した。汎上皮細胞とクラブ細胞における Ryk 欠損は、肺の発達過程において炎症を誘導せずに杯細胞過剰生成と粘液過剰分泌を引き起こした。また、adult マウスを用いた肺の損傷治癒モデルにおいても、クラブ細胞における Ryk 欠損は杯細胞過剰生成と粘液過剰分泌をもたらした。また、多くの COPD 患者の気道上皮は、杯細胞化生病巣と RYK 発現の低下を示すことがわかった。以上、肺の発達と疾患の双方において、生物種を超えて RYK が杯細胞への分化運命決定を制御する重要な役割を果たしていることが示された。

2. 2020年1月22日(水) 中村浩彰 抄読

Macrophage polarization in periodontal ligament stem cells enhanced periodontal regeneration

Liu J, Chen B, Bao J, Zhang Y, Lei L and Yan F

Stem Cell Res Ther 10: 320, 2019

#### 歯根膜幹細胞は M2 マクロファージを誘導し歯周組織再生を促進する

近年、マクロファージには炎症性の M1 マクロファージと抗炎症性の M2 マクロファージが存在し、後者は組織修復に関与することが明らかにされている。これまでに M2 マクロファージが組織修復過程においてサイトカインを分泌して組織幹細胞の増殖・分化を制御することが数多く報告されている。しかし、組織幹細胞がマクロファージの分極化 (polarization) に及ぼす影響についての知見は少ない。本論文は、歯根膜組織幹細胞がマクロファージの分極化を惹起し、歯周組織修復を促進することを示唆するものである。

ラット歯槽骨欠損モデルを用いて、Periodontal ligament stem cells (PDLSC) 移植後の 3、7 および 21 日に歯槽骨再生を観察した。PDLSC 投与群では非移植群よりも骨量が増加し、組織学的にも Sharpey 線維を含むセメント質様構造がみられ、歯槽骨を含む歯周組織再生が促進していることがわかった。また、PDLSC 移植群では初期段階から TNF- $\alpha$  発現の減少、IL-10 発現の増加がみられ、CD206 陽性、CD163 陽性 M2 マクロファージが多く存在したことから、M1 マクロファージから M2 マクロファージに分極化していると考えられた。次に、マクロファージと PDLSC の関連について解析するために、骨髄マクロファージから LPS+ IFN- $\gamma$  で M1 マクロファージ、IL-4 で M2 マクロファージを誘導し、PDLSC 培養上清の添加実験を行った。培養上清は非誘導マクロファージと M2 マクロファージの TNF  $\alpha$  発現を抑制し、IL-10、Arg-1 および CD163 発現を上昇させることがわかった。このことは PDLSC がマクロファージの分極化に重要な役割を担っていることを示唆している。

本論文は組織幹細胞が組織修復のための細胞供給源として機能することに加えて、マクロファージの分極化に影響を及ぼすという概念を提唱している。どのような因子を分泌するかについては不明であるが、組織幹細胞とマクロファージの細胞間相互作用が組織微小環境を整えて、組織修復・再生に寄与しているものと思われる。

### 3. 2020 年 1 月 22 日 (水) 高橋直之 抄読

The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation.

Sun W, Chi S, Li Y, Ling S, Tan Y, Xu Y, Jiang F, Li J, Liu C, Zhong G, Cao D, Jin X, Zhao D, Gao X, Liu Z, Xiao B2, Li Y.

Elife 8. pii: e47454, 2019

#### 骨形成には機械感受性の Piezo1 チャネルからの刺激が必要である

骨格系への機械的負荷は、骨の発達、成長、および維持に不可欠である。しかし、機械的刺激がどのように骨形成に変換されるか、その分子機構は不明である。ここでは、さまざまな生物学的プロセスに不可欠なメカノトランスデューサーである Piezo1

が骨形成に重要な役割を果たすことを示す。Osteocalcin Cre マウスを用いた骨芽細胞系細胞における Piezo1 をノックアウトしたマウスは、骨芽細胞による骨形成が抑制され、骨の構造と強度を著しく損なった表現系を示す。尾部懸垂による後肢の機械的負荷の除去により誘発される骨量減少は、骨芽細胞特異的 Piezo1 ノックアウトマウスでは鈍化される。興味深いことに、宇宙空間を模した微小重力処理は、Piezo1 の発現を抑制することにより骨芽細胞の機能を低下させた。さらに、骨粗鬆症患者は、Piezo1 の発現低下を示し、これは骨芽細胞機能不全と密接に関連していた。これらのデータは、Piezo1 が骨芽細胞に機械的感受性を付与し、機械的負荷依存性の骨形成を決定するための重要な役割を担っていることを示す。また Piezo1 は、骨粗鬆症や機械的負荷がかからない状態（ベッドレストや微小重力空間）における骨量減少を治療するための新しい治療標的であることを示している。

#### 4. 2020年1月22日（水）高橋直之 抄読

Stimulation of Piezo1 by mechanical signals promotes bone anabolism.

Li X, Han L, Nookaew I, Mannen E, Silva MJ, Almeida M1, Xiong J.

Elife. 8. pii: e49631, 2019

##### 機械刺激を介した Piezo1 刺激は、骨同化作用を促進する

運動によって引き起こされる機械的負荷は、骨芽細胞による骨形成を刺激し、骨強度を増加させるが、そのメカニズムはよくわかっていない。骨細胞は骨基質に存在し、機械的負荷の変化を感知し、骨芽細胞による骨形成を変化させる信号を骨芽細胞に伝える。本研究は、イオンチャネル Piezo1 は培養骨細胞における流体の流れ刺激（流体せん断応力）によって誘導される遺伝子発現の変化に必要であることを示す。Piezo1 の小分子アゴニスト (Yoda1)による Piezo1 の活性化は、骨細胞に対する流体せん断応力の効果と同様の効果を誘導する複製する。Dmp-1 Cre マウスを用いた骨芽細胞および骨細胞特異的な Piezo1 の欠失は、マウスの骨量および強度を著しく減少させた。逆に、Piezo1 アゴニスト Yoda1 を成体マウスに投与すると、骨量が増加し、機械的負荷の影響を模倣した。また、機械刺激は骨細胞の Wnt1 の発現を誘導した。これらの結果は、Piezo1 は骨芽細胞系の細胞の機械的負荷変化を感知して応答することを示している。そのため、Piezo1 は骨量を増加させる治療の新規ターゲットであることを示している。

#### 5. 2020年2月5日（水）平賀 徹 抄読

An intra-tumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T-cells.

Jansen CS, Prokhnevskaya N, Master VA, Sanda MG, Carlisle JW, Bilan MA, Cardenas M, Wilkinson S, Lake R, Sowalsky AG, Valanparambil RM, Hudson WH, McGuire D,

Melnick K, Khan AI, Kim K, Chang YM, Kim A, Filson CP, Alemozaffar M, Osunkoya AO, Mullane P, Ellis C, Akondy R, Im SJ, Kamphorst AO, Reyes A, Liu Y, Kissick H. Nature 576: 465-470, 2019

#### 腫瘍内ニッチは幹細胞様 CD8 陽性 T 細胞の維持および分化を行う

腫瘍浸潤リンパ球は、いくつかの腫瘍タイプでの生存利益と免疫療法への反応に関連している。しかし、一部の腫瘍のみが高い CD8 陽性 T 細胞浸潤を示す理由は不明のままである。本研究では、ヒトのがんに対する CD8 陽性 T 細胞の応答を維持するための要件を調査する。我々は、腫瘍内の CD8 陽性 T 細胞が、最終分化した細胞と幹細胞様細胞という明確に異なる集団で構成されていることを見出した。増殖により、幹細胞様 CD8 陽性 T 細胞は、より最終分化したエフェクター分子発現娘細胞を生じる。多くの T 細胞が腫瘍に浸潤するためには、このエフェクター分化プロセスが起こることが重要である。さらに、これらの幹細胞様 T 細胞は腫瘍内の密集した抗原提示細胞ニッチに存在し、これらの構造を形成できない腫瘍では T 細胞の広範囲な浸潤がみられないことを示す。進行性疾患の患者ではこれらの免疫ニッチを欠いており、ニッチの崩壊が免疫回避の重要なメカニズムである可能性が示唆される。

6. 2020 年 2 月 5 日（水）山下照仁 抄読

Restricted Clonality and Limited Germinal Center Reentry Characterize Memory B Cell Reactivation by Boosting.

Mesin L, Schiepers A, Ersching J, Barbulescu A, Cavazzoni CB, Angelini A, Okada T, Kurosaki T, Victora GD.

Cell 180:92-106, 2020

#### 再度の抗原投与（ブースト）によるメモリーB細胞の再活性化において、そのクローン数が制限され、胚中心への再移動も制限される

病原体またはそれらの抗原への反復暴露によって、一次免疫応答よりも量的および親和性が高い二次免疫反応が惹き起こされる。その際、メモリーB細胞（MBC）クローンが抗原への再嵌合を含み、その多様性と特異性により、その後の抗体応答のレパートリーの幅と有効性が決まると考えられている。本研究では、マウスモデルにおいて抗原ブーストを行なった結果、二次免疫応答において、最初の免疫によって生成した MBC クローンの多様性が制限されているという特徴を見出した。体細胞変異した MBC の再多様化は、二次胚中心内ではまれにしか観察されず、代わりに、一次免疫応答で胚中心を経ていない B 細胞や、クローン増殖していない B 細胞が大多数を占めた。二次免疫応答の大部分を占めている、一般に高親和性の前駆体に由来する MBC クローンは僅かである。一方で、一次免疫応答由来のほとんどのクローンに見られる多様性は、抗原ブーストによって検出可能な程には最初のクローンとは関連しない。このボトルネックを改善できれば、ワクチン接種によって非免疫優性エピートープ（例

えば、インフルエンザウイルス蛋白など変化が著しい抗原) に対する抗体を誘導する能力が向上する可能性がある。これまでの我々の考えていた、免疫を繰り返すことでクローンの選択をして親和性を高めてより強力な免疫力をつけるといった概念は正しくないとも思える報告である。

#### 7. 2020年2月12日(水) 吉田明弘 抄読

Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells.

Zhang B, Ma S, Rachmin I, He M, Baral P, Choi S, Gonçalves WA, Shwartz Y, Fast EM, Su Y, Zon LI, Regev A, Buenrostro JD, Cunha TM, Chiu IM, Fisher DE, Hsu YC.

Nature 577: 676-681, 2020

##### 交感神経の高度な活性化はメラノサイト幹細胞を除去する

経験的かつ逸話的な証拠は、ストレスを白髪化の促進(色素沈着のない髪形成)と関連付けているが、これまで、この関連の科学的検証はほとんどなかった。本研究では、マウスでは急性ストレスがメラノサイト幹細胞の急速な枯渇を通して白髪を起こすことを報告する。副腎摘出、除神経、化学遺伝学、メラノサイト幹細胞に特異的なアドレナリン受容体のノックアウトの組み合わせによると、ストレス誘発性のメラノサイト幹細胞の損失は免疫による攻撃または副腎ストレスホルモンに依存しない。代わりに、白髪はメラニン細胞の幹細胞のニッチを支配する交感神経の活性化から生じる。ストレス状態では、これらの交感神経の活性化は、神経伝達物質ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)のバースト放出をもたらす。これにより、静止状態のメラノサイト幹細胞が急速に増殖し、その後、分化、移動、ニッチからの永久的な枯渇が続く。メラノサイト幹細胞の増殖の一時的な抑制は、ストレスによる髪の白髪化を防ぐ。本研究は、急性ストレスによって誘発される神経活動が体性幹細胞の急速かつ永続的な損失を促進できることを実証し、体性幹細胞の維持が生物の全体的な生理学的状態によって直接影響を受ける例を示している。

#### 8. 2020年2月12日(水) 荒井 敦 抄読

A Wnt-mediated transformation of the bone marrow stromal cell identity orchestrates skeletal regeneration.

Matsushita Y, Nagata M, Kozloff KM, Welch JD, Mizuhashi K, Tokavanich N, Hallett SA, Link DC, Nagasawa T, Ono W, Ono N.

Nat Commun 11:332, 2020

##### Wnt制御による骨髄間質細胞の形質転換は骨再生を調整する

骨髄間質細胞(BMSC)は、骨格の主要な機能を支える多目的な間葉系細胞集団であり、その大部分は洞様毛細血管に隣接し、CXCL12を発現している。しかし、再生中にこれらの細胞がどのように活性化され、骨形成を促進するかは、ほとんど不明である。

る。本論文では Cxcl12-creER マウスを使用した細胞系譜解析により、静止 Cxcl12-creER + 類洞周囲に存在する BMSC が、骨組織再生中にのみ皮質骨の骨芽細胞に分化することを明らかにした。Single cell 分析により、これらの細胞は、骨組織の損傷に応じて、骨芽細胞分化関連遺伝子のアップレギュレーションおよび Wnt シグナルの活性により骨格幹細胞系へ形質転換する。これらの細胞の  $\beta$ -カテニン欠乏は、皮質骨再生が低下する。したがって、静止状態の Cxcl12-creER + BMSC は、Wnt シグナルの活性化を介して骨芽細胞前駆細胞に変換され、静止状態の間質細胞が骨組織再生に参加するメカニズムを解明した。

#### 9. 2020 年 2 月 19 日（水）上原俊介 抄読

Serum Amyloid A Proteins Induce Pathogenic Th17 Cells and Promote Inflammatory Disease.

Lee JY, Hall JA, Kroehling L, Wu L, Najjar T, Nguyen HH, Lin WY, Yeung ST, Silva HM, Li D, Hine A, Loke P, Hudesman D, Martin JC, Kenigsberg E, Merad M, Khanna KM, Littman DR.

Cell 180:79, 2020

[血清アミロイド A タンパクは病原性 Th17 細胞を誘導し、炎症性疾患を促進する](#)

インターロイキン (IL) -17 サイトカインを産生するリンパ系細胞は、病原体からバリア組織を保護するが、炎症や自己免疫疾患の顕著なエフェクターでもある。IL-17A および IL-17F の ROR  $\gamma$ t 依存性産生によって定義される T ヘルパー-17 (Th17) 細胞は、ナイーブ CD4+ T 細胞からの微生物叢指向の分化時に腸内で恒常性機能を発揮する。非病原性の条件では、サイトカイン産生は、隣接する腸上皮細胞から分泌される血清アミロイド A タンパク質 (SAA1 および SAA2) によって制御される。ただし、Th17 細胞の挙動は、環境によって著しく異なる。本論文では、SAA が STAT3 活性化サイトカインと共働して T 細胞に直接作用する病原性炎症性 Th17 細胞分化プログラムをさらに指向することを示す。機能喪失機能獲得マウスモデルを使用して、SAA1、SAA2、および SAA3 が Th17 を介した炎症性疾患の促進において明確な全身および局所機能を有することを示す。これらの研究は、SAA によって調節される T 細胞シグナル伝達経路が抗炎症療法の魅力的な標的である可能性を示唆する。

#### 10. 2020 年 2 月 19 日（水）小出雅則 抄読

Identification of osteoclast-osteoblast coupling factors in humans reveals links between bone and energy metabolism

Weivoda MM, Chew CK, Monroe DG, Farr JN, Atkinson EJ, Geske JR, Eckhardt B, Thicke B, Ruan M, Tweed AJ, McCready LK, Rizza RA, Matveyenko A, Kassem M, Andersen TL, Vella A, Drake MT, Clarke BL, Oursler MJ, Khosla S.



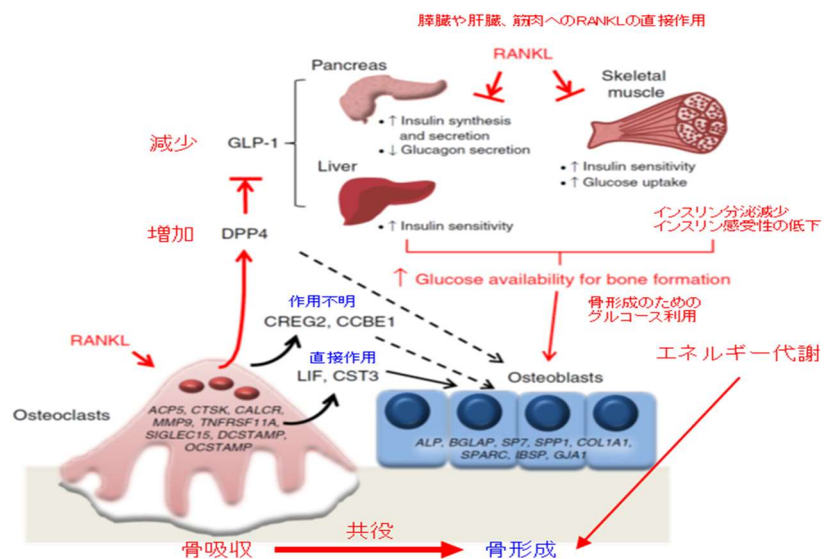
Nat Commun. 2020 7;11:87.

## ヒトの破骨細胞-骨芽細胞結合因子の特定は、骨とエネルギー代謝の関係を明らかにする

骨リモデリングは、破骨細胞による吸収とそれに続く骨芽細胞の形成から成り、破骨細胞は骨形成刺激因子の供給源です。著者らは、デノスマブ（DMAb）により破骨細胞が消失した閉経後女性からの骨生検の RNA シーケンスより、DMAb により抑制された破骨細胞分泌因子を特定した。ヒト破骨細胞由来のカップリング因子として、LIF および CREG2、CST3、CCBE1、DPP4 を見出した。ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP4）は、糖尿病のグリプチン療法の標的である。DPP4 の阻害は、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）のタンパク質分解による不活性化を防ぐ。DMAb 投与による DPP4 の減少が GLP-1 レベルを増加させ、グルコースの恒常性に影響を与えるかどうかを調べたところ、DMAb 治療群は循環 DPP4 の有意な減少と GLP-1 レベルの増加を呈した。更に、DMAb で治療された 2 型糖尿病患者は、ビスホスホネートまたは Ca およびビタミン D で治療された患者と比較して、HbA1c を有意に減少させた。これらの結果より、ヒトのカップリング因子として LIF が特定され、破骨細胞由来 DPP4 が

骨リモデリングとエネルギー代謝に関する可能性を示した。以前に、DMAb 投与が膵臓の RANKL シグナルを阻害して糖代謝を改善する可能性がマウスで報告される。RANKL シグナルが糖代謝と骨代謝の両方で重要なこと明らかにになりつつある。(Fig. 6 小出改変)

F. 6 骨リモデリングとエネルギー代謝の共役について提唱された機序



11. 2020年2月26日(水)堀部寛治抄読

Porphyromonas gingivalis triggers the shedding of inflammatory endothelial microvesicles that act as autocrine effectors of endothelial dysfunction.

Bugueno IM, Zobairi El-Ghazouani F, Batool F, El Itawi H, Anglès-Cano E, Benkirane-Jessel N, Toti F, Huck.

Sci Rep 10:1778, 2020

## Porphyromonas gingivalis は、内皮細胞の機能障害性 autocrine effector である microvesicles の放出を誘導する

歯周炎とアテローム血栓症は相互に発生・悪化に関連し合うと考えられている。この論文は、Porphyromonas gingivalis によって血管内皮細胞から放出される endothelial microvesicles (EMVPg) と、血管内皮細胞に対する炎症への影響を調べている。ヒト臍帯由来の内皮細胞 (Endothelial cells: EC) を、P.gingivalis (MOI = 100) に 24 時間曝露させて感染させた。その後、培養液中に放出された EMVPg を分離し、その濃度を prothrombinase assay によって評価した。EMVPg 濃度は、細菌に曝露されていない細胞から放出された EMVCtrl よりも、有意に増加した。また、培養 EC に EMVCtrl の添加は効果を示さなかったが、EMVPg の添加はアポトーシスを増加させ、細胞生存率は P. gingivalis 感染細胞と同程度の 25% まで低下した。また、EC への EMVPg 添加は、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、iNOS および eNOS などの炎症性サイトカインと一酸化窒素合成酵素の mRNA 発現およびタンパク質レベルが変化し、炎症反応を誘導した。また、アテローム血栓症で増加する VCAM-1 と ICAM-1 の mRNA 発現も有意に増加した。また、Kinase 解析により JNK / AKT および STAT を含む主要な炎症誘発性の signal が EMVPg によって誘導されることが示された。これらの結果から、歯周炎とアテローム血栓症は、EMVPg を介して関連することが示された。

12. 2020 年 2 月 26 日 (水) 何 治鋒 小林泰浩 抄読

Identification of Functionally Distinct Mx1+ $\alpha$ SMA+ Periosteal Skeletal Stem Cells.

Ortinou LC, Wang H, Lei K, Deveza L, Jeong Y, Hara Y, Grafe I, Rosenfeld SB, Lee D, Lee B, Scadden DT, Park D.

Cell Stem Cell 5:784-796, 2019

### 機能的に異なった Mx1, $\alpha$ SMA 陽性骨幹細胞の同定

骨膜は骨の維持と治癒に重要である。しかし、成人骨膜に常在する骨幹細胞の同定とその特異的な制御メカニズムは明らかではない。ここでは、出生後の Mx1+ $\alpha$ SMA+ 骨膜幹細胞 (P-SSC) を選択的かつ永続的に標識する動物モデルを報告し、P-SSC が生涯にわたる骨膜骨芽細胞の生成を担う長期間増殖し機能的に異なる SSC サブセットであることを確立した。P-SSC は損傷部位に急速に移動し、骨芽細胞と軟骨細胞を供給し、新しい骨膜を回復する。特に、P-SSC は CCL5 受容体である CCR3 および CCR5 を特異的に発現する。リアルタイム生体イメージングにより、CCL5 による治療は in vivo での P-SSC の移動と骨治癒を誘導し、CCL5 / CCR5 欠損、CCR5 の抑制、または局所的な P-SSC 除去は骨芽細胞数を減らし、骨の治癒を遅らせることが明らかになった。ヒト骨膜細胞は CCR5 を発現し、CCL5 を介して遊走する。したがって、成人の骨膜は、骨の維持と損傷修復に必要な CCL5 依存性の移動機構を備えた遺伝的に異なる SSC サブセットを維持する。

13. 2020年3月4日(水) 中道裕子 抄読

Hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  regulates Wnt signaling through genome-wide competition with  $\beta$ -catenin/lymphoid enhancer binding factor

Chan SC, Zhang Y, Pontoglio M, Igarashi P

Proc Natl Acad Sci USA 116:24133-24142, 2019

転写因子 HNF-1 $\beta$  は、ゲノムワイドに  $\beta$ -catenin/LEF 結合サイトへ競合的に結合し、Wnt シグナルを抑制する

肝細胞核因子-1 $\beta$  (HNF-1 $\beta$ ) は、名前こそ「肝細胞核因子」であるが、正常な腎臓の発達と腎尿細管機能に不可欠な組織特異的な転写因子である。HNF-1 $\beta$  の機能喪失型変異は、嚢胞性腎疾患を引き起こす。嚢胞性腎疾患は、古典的 ( $\beta$ -カテニン依存性) Wnt シグナル伝達の調節破綻 (異常活性化) を伴う表現型であることが知られている。本研究において、著者らはマウス腎髄質集合管上皮細胞株である mIMCD3 (mouse inner medullary collecting duct-3) 腎上皮細胞においてゲノム編集技術により HNF-1 $\beta$  遺伝子を欠損すると、古典的 Wnt リガンドに対する応答性が高まり、Axin2、Ccdc80 (coiled-coil domain contain protein 80)、Rnf43 (ring finger protein 43) などの古典的 Wnt 標的遺伝子の発現が増加することを示した。Ksp (Kidney specific) -cadherin-Cre による腎臓特異的 HNF-1 $\beta$  欠損マウスの腎臓では、 $\beta$ -カテニンの蓄積と古典的 Wnt 標的遺伝子の発現が増加していた。野生型および HNF-1 $\beta$  欠損 mIMCD3 細胞を用いてゲノムワイドなクロマチン免疫沈降シーケンス (ChIP-seq) を行ったところ、HNF-1 $\beta$  の欠損により、クロマチン上の  $\beta$ -カテニン結合部位数が 6 倍増加することを見出した。注目すべきことに、HNF-1 $\beta$  欠損 mIMCD3 細胞において  $\beta$ -カテニン結合部位の 50% は、野生型細胞の HNF-1 $\beta$  結合部位と共局在しており、ゲノムワイドな HNF-1 $\beta$  と  $\beta$ -カテニンの競合的結合を示していた。Wnt 標的遺伝子 Ccdc80 および Rnf43 の遺伝子構造体は、HNF-1 $\beta$  結合ハーフサイトを内包する  $\beta$ -カテニン/リンパ系エンハンサー結合因子 (LEF) DNA 応答エレメントを有することが判明した。HNF-1 $\beta$  と  $\beta$ -カテニン/LEF はこの DNA 応答エレメントへの結合をめぐって競合することで、HNF-1 $\beta$  は  $\beta$ -カテニン依存性転写を阻害する。以上本研究は、ある特定の転写因子が  $\beta$ -カテニン/LEF のクロマチンへの結合を直接阻害することで、古典的な Wnt シグナル伝達を抑制するという一つのメカニズムを明らかにした。

14. 2020年3月4日(水) 川原一郎 抄読

Temporal development of the oral microbiome and prediction of early childhood caries.

Dasher SG, Mitchell HL, Lê Cao KA, Carpenter L, Gussy MG, Calache H, Gladman SL, Bulach DM, Hoffmann B, Catmull DV, Pruilh S, Johnson S, Gibbs L, Amezdroz E, Bhatnagar U, Seemann T, Mntzaganian G, Manton DJ, Reynolds EC.

Sci Rep 9:19732, 2019

#### 新生児口腔マイクロバイオームの時間的推移と小児齲蝕の予防

ヒトの消化器官の常在菌叢（マイクロバイオーム）は、規則性（再現性）のある秩序だった方法で形成されると考えられているものの、複雑な細菌群集の発達に関するこれまでの情報は限られている。口腔微生物叢は、最大 70% の子供を苦しめる幼児齲蝕（ECC）を含む多くの口腔疾患の主たる発症原因である。唾液には、口腔微生物叢全体を示す口腔細菌が含まれており、ECC の臨床症状を開始する歯肉縁上のプラークコミュニティの異常を反映している可能性がある。この研究の目的は、生後 4 年間の口腔微生物叢を形成する細菌種を決定し、それを ECC の臨床所見と比較することである。オーストラリアの出生コホート研究に登録された 134 人の子供の口腔微生物叢を、生後 1.9 か月から 4 歳までの 6 年間で追跡調査し、また、7.7 か月児の唾液採取と同時採取された母親から採取された唾液から、母親の口腔微生物叢の細菌種も調査した。細菌 16S RNA 遺伝子の V4 領域の配列決定から、唾液中の細菌の 356 種類の分類単位（OTU）を特定し、定量化した。細菌種の多様性は、1.9 か月齢の乳児の唾液中の平均 31 OTU から、39 か月齢の 84 OTU に増加した。口腔微生物叢は、子供が成熟するにつれて組成に明確な変化を示した。生後 39、48、および 60 か月児に対して ICDAS の基準で ECC を診査し、微生物叢の種類と量のデータを ECC の発症タイミングと比較した。ミュータンス連鎖球菌は、ECC の発症前に有意な増加を示し、また、ECC のあるとなしの間で最も量の差が大きかった。本結果から、乳児の唾液検査が ECC リスクの予測に役立つ可能性があることが示された。

15. 2020 年 3 月 11 日（水）三好智博 抄読

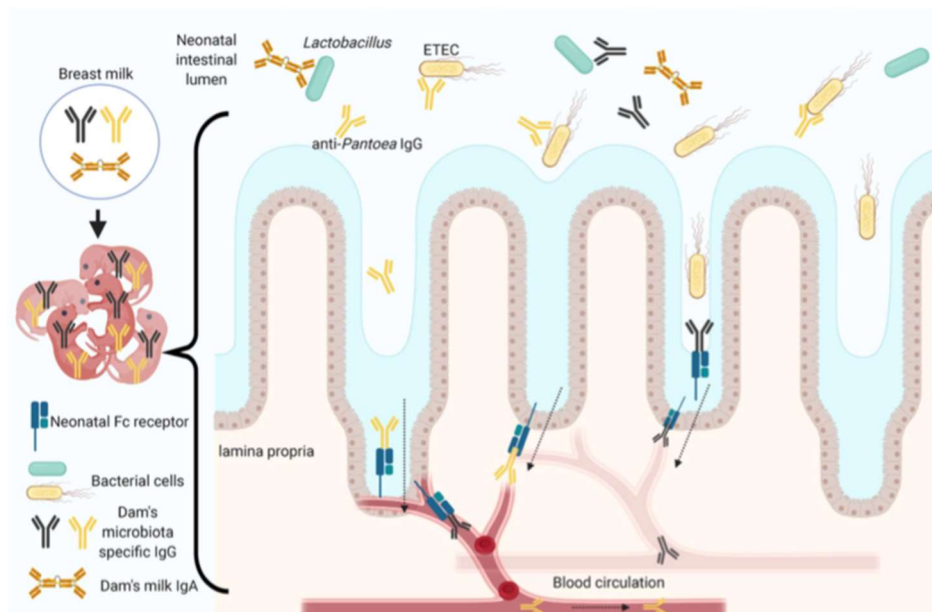
Microbiota-targeted maternal antibodies protect neonates from enteric infection  
Wen Zheng, Wenjing Zhao, Meng Wu, Xinyang Song, Florence Caro, Ximei Sun, Francesca Gazzaniga, Giuseppe Stefanetti, Sungwhan Oh, John J. Mekalanos & Dennis L. Kasper

Nature 577: 543-548, 2020

#### 微生物叢を標的とした母体抗体は新生児を腸内感染から保護する

母体由来の抗体は、新生児を感染から保護するが、事前の病原体曝露なしに保護抗体がどのように誘導されるかは、明らかになっていない。本論文では、IgG を産生する能力を欠く新生児マウスが、胎盤/母乳を介して抗体が輸送されたときに、母体の微生物叢に対する母体の IgG 抗体によって、腸内病原体の腸管毒素原性大腸菌の感染から保護されることが明らかとなった。母乳由来の IgG が腸管毒素原性大腸菌によって誘発される粘膜疾患に対する保護に重要であることを発見した。また、新生児 Fc 受容体によって、IgG を母乳から血清に移すことを示し、母体の共生微生物叢は、腸内毒素原性大腸菌および他の腸内細菌科の種によって発現される抗原を認識する抗体を誘

導して、新生児マウスを腸管毒素原性大腸菌から保護した。特定の新生児病原体に対する保護抗体を誘発する微生物叢は、新生児の感染防御に重要であることを示した。



16. 2020年3月11日（水）高橋直之 抄読

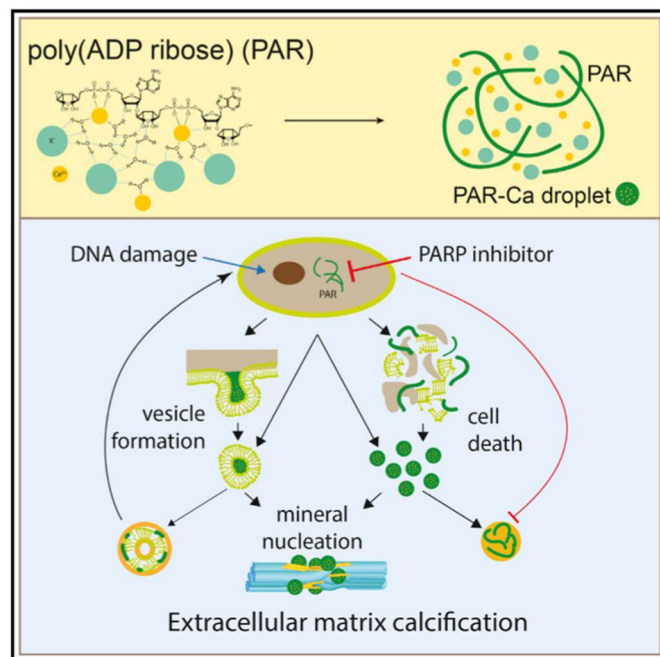
Poly(ADP-Ribose) Links the DNA Damage Response and Biomineralization.

Müller KH, Hayward R, Rajan R, Whitehead M, Cobb AM, Ahmad S, Sun M, Goldberga I, Li R, Bashtanova U, Puzskarska AM, Reid DG, Brooks RA, Skepper JN, Bordoloi J, Chow WY, Oschkinat H, Groombridge A, Scherman OA, Harrison JA, Verhulst A, D'Haese PC, Neven E, Needham LM, Lee SF, Shanahan CM, Duer MJ.

Cell Rep 27:3124-3138, 2019

[Poly \(ADP-Ribose\) は硬組織と血管の石灰化にかかわる](#)

細胞外マトリックスの石灰化は、硬組織では必須で、その過程が厳格に調節されている。一方脈管構造の不適切な石灰化は、患者の健康に壊滅的な影響を及ぼすが、ミネラルの核形成につながる化学的および細胞生物学的プロセスは不明である。本研究は、以下のことを明らかにした。① 骨および脈管構造の石灰化が、酸刺激およびDNA損傷に応答して活性化されたポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼによって合成されたポリ(ADP-



リボース)が細胞外に蓄積し、それが石灰化を誘導する。② 超微細構造解析法を使用して、ポリ(ADP-リボース)が、硬組織における石灰化した球状粒子を形成することを見出した。血管石灰化の過程でもこのような球状粒子が見られた。③ コラーゲン線維とエラスチン線維の両方でポリ(ADP-リボース)由来のミネラル粒子形成ができることが示された。④ in vitro および in vivo でのポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼの阻害は、生体石灰化を阻害した。以上より著者らは、ポリ(ADP-リボース)が生理学的及び病的細胞外マトリックス石灰化の中心的な役割を果たしていることを提唱している。

17. 2020年3月11日(水)高橋直之 抄読

Poly(ADP-ribose) polymerase 1 accelerates vascular calcification by upregulating Runx2.

Wang C, Xu W, An J, Liang M, Li Y, Zhang F, Tong Q, Huang K.

Nat Commun 10:1203, 2019

[ポリ\(ADP-リボース\)ポリメラーゼ1は、Runx2を上方制御することにより血管石灰化を促進する](#)

血管石灰化は末期腎疾患で非常に一般的であり、心血管イベントと死亡率を予測する。ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ1(PARP1)の阻害または削除は、いくつかの疾患モデルで血管保護作用がある。本研究では、以下のことを示す。① 慢性腎不全患者のradial骨動脈サンプル、尿毒症ラットの動脈、およびin vitroにおけるラット血管平滑筋細胞(VSMC)でPARP活性が増加する。② PARP1の欠損はそれらの石灰化を抑制する。一方、PARP1の過剰発現はそれらの石灰化を促す。③ PARP1はVSMCの骨形成性の表現型への分化転換を促す。④ PARP1はRunx2発現を促進し、Runx2欠乏はPARP1の石灰化効果を相殺する。⑤ 活性化されたPARP1は、IL-6/STAT3経路を活性化を介してmiRNA-204発現を抑制する。⑥ その結果、miRNA-204の標的であるRunx2の抑制は軽減し、Runx2の発現増加をもたらす。以上の結果は、PARP1が血管石灰化に対抗し、PARP1活性に影響する治療薬が血管石灰化の治療に有益であることを示唆している。

18. 2020年3月18日(水)中村浩彰 抄読

Epithelial Wnt10a Is Essential for Tooth Root Furcation Morphogenesis.

Yu M, Liu Y, Wang Y, Wong SW, Wu J, Liu H, Feng H, Han D.

J Dent Res 99:311-319, 2020

[歯根分岐部の形成に上皮由来のWnt10aが必須である](#)

Wnt10a欠損マウスはタウロドント(台状根)を示し、Wnt10aに変異を有する患者さんでもタウロドントがみられることから、複根歯の形成にはWnt10aが重要である

ことが報告されている。本論文は、タウロドントの発症メカニズムを明らかにするために、口腔上皮特異的 Wnt10 欠損マウス (K14-Cre; Wnt10aflox / flox) と頭部神経堤由来間葉特異的 Wnt10 欠損マウス (Wnt1-Cre; Wnt10aflox / flox) を用いて解析したものである。

まず、K14-Cre; Wnt10aflox / flox はタウロドントを呈したのに対して、Wnt1-Cre; Wnt10aflox / flox では正常であったことから、上皮系細胞由来の Wnt10a がタウロドントの発症に関与していることがわかった。組織学的検討により K14-Cre; Wnt10aflox / flox では、Hertwig' s epithelial root sheath (HERS) の水平方向への伸長が生じておらず、このことがタウロドント発症の要因であると考えられた。そこで、EdU 投与により細胞増殖活性を検討したところ、K14-Cre; Wnt10aflox / flox では根分岐部予定領域の上皮系細胞の増殖活性が低下し、歯乳頭の間葉系細胞の増殖活性が上昇していた。また、生後 4 日齢の歯胚を用いた RNA-seq 解析により K14-Cre; Wnt10aflox / flox では Wnt4 発現が上昇しており、RNAscope 解析により根分岐予定領域の歯乳頭で Wnt4 および Axin2 発現が上昇していることがわかった。さらに、Wnt4 shRNA アデノウイルスにより Wnt4 発現を抑制して腎臓被膜移植片したところ、タウロドントが部分的にレスキューされた。

以上のことから、HERS 由来の Wnt10a が歯根分岐形成を誘導し、Wnt10a 欠損は HERS の増殖低下、歯乳頭の Wnt4 発現上昇による間葉系細胞の増殖活性の上昇により、HERS の水平方向への伸長を阻止しているのではないかと考察している。しかし、タウロドントでも HERS は根尖方向には増殖して伸長することから、この機構のみで説明できないと思われ、Wnt10a の下流で Wnt4 以外の因子の存在が推測される。

19. 2020 年 3 月 18 日 (水) 山下照仁 抄読

Oxytocin regulates body composition.

Sun L, Lizneva D, Ji Y, Colaianni G, Hadelia E, Gumerova A, Ievleva K, Kuo TC, Korkmaz F, Ryu V, Rahimova A, Gera S, Taneja C, Khan A, Ahmad N, Tamma R, Bian Z, Zallone A, Kim SM, New MI, Iqbal J, Yuen T, Zaidi M.

Proc Natl Acad Sci USA 116:26808-26815, 2019

#### オキシトシンは体組成を調整する

下垂体ノナペプチドであるオキシトシン (OXT) は、分娩、授乳、食欲、および社会的行動に関与する。著者らはこれまでに、OXT が哺乳類の骨格に直接作用し、骨芽細胞による骨形成を刺激し、破骨細胞の分化と骨吸収機能を調節することを示してきた。本研究では、Col2.3Cre マウスおよび Acp5Cre マウスを用いて、骨芽細胞および破骨細胞の OXT 受容体 (OXTR) を細胞特異的に欠損させた。オスとメスいずれも、Col2.3Cre<sup>+</sup> : Oxt<sup>trf1/fl</sup> マウスは、Oxt<sup>r+/-</sup> マウスの低骨量表現型を再現しており、OXT が骨芽細胞に対する顕著な作用を持つことが *in vivo* で示唆された。さらに、

Col2.3Cre+ : Oxtf1/fl マウスにエストロゲンを投与しても骨アナボリック作用が見られなかったことから、エストロゲン効果には骨芽細胞の OXTR が必要であることが示唆された。さらに、Acp5Cre+ : Oxtf1/fl マウスが高骨量であることより、OXT は破骨細胞形成促進においても顕著な作用を示した。対照的に、妊娠中および授乳中の Col2.3Cre+ : Oxtf1/fl マウスでは、OXT の上昇により骨吸収が抑制され、妊娠中および授乳中に見られる骨損失が軽減された。ただし、OXT は卵巣切除による骨量減少には寄与しなかった。最後に、OXT が脂肪細胞上の OXTR に直接作用して、白色脂肪細胞から褐色脂肪細胞への移行に関わる遺伝子プログラムを抑制した。この直接的な褐色細胞化抑制作用にもかかわらず、投与された OXT は、おそらく OXT 作動性ニューロンに対する作用により、体脂肪全体を減らした。OXT の抗肥満作用と一致して、Oxt-/- および Oxtf1-/- マウスは総体脂肪の増加を示した。以上より、骨量および体組成に対する OXT の作用は、骨粗鬆症および肥満の治療標的として有望だろう。

20 2020 年 3 月 25 日 (水) 平賀 徹 抄読

Epigenetic therapy inhibits metastases by disrupting premetastatic niches

Lu Z, Zou J, Li S, Topper MJ, Tao Y, Zhang H, Jiao X, Xie W, Kong X, Vaz M, Li H, Cai Y, Xia L, Huang P, Rodgers K, Lee B, Riemer JB, Day CP, Yen RC, Cui Y, Wang Y, Wang Y, Zhang W, Easwaran H, Hulbert A, Kim K, Juergens RA, Yang SC, Battafarano RJ, Bush EL, Broderick SR, Cattaneo SM, Brahmer JR, Rudin CM, Wrangle J, Mei Y, Kim YJ, Zhang B, Wang KK, Forde PM, Margolick JB, Nelkin BD, Zahnow CA, Pardoll DM, Housseau F, Baylin SB, Shen L, Brock MV

Nature 579: 284-290, 2020

[エピジェネティック療法は前転移ニッチを阻害して転移を抑制する](#)

手術後の癌の再発は臨床的に未解決の問題である。骨髄に由来する骨髄系細胞は、播種性腫瘍細胞が遠隔部位に生着するのに必要な前転移微小環境の形成に寄与する。現在、前転移微小環境の形成を防ぐ効果的な治療法はない。ここでは、原発性肺癌、乳癌、食道癌を外科的に除去した後、低用量アジュバントエピジェネティック療法が、前転移微小環境を破壊し、骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) への選択的影響を通じて、肺転移の形成と進展の両方を阻害することを示す。肺転移マウスモデルにおいて、MDSC は原発腫瘍の切除後の前転移微小環境の形成における重要な要素である。低用量の DNA メチル基転移酵素とヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤である 5-azacytidine と entinostat を用いたアジュバントエピジェネティック療法は、CCR2 と CXCR2 の抑制を介して MDSC の遊走を阻害し、MDSC 分化をより間質マクロファージ様形質に誘導することにより、前転移ニッチを破壊する。転移前の肺における MDSC の蓄積の減少は、化学療法と比較して、無病生存期間・全生存期間を延長する。我々のデータは、原発腫瘍を切除した後でも、MDSC が前転移ニッチの形成と残存腫瘍細胞の定着に寄与することを示している。この前転移微小環境を破壊し転移を阻害する



低用量アジュバントエピジェネティック修飾因子の組み合わせは、癌治療へのアジュバントアプローチを可能にするかもしれない。

21 2020年3月25日（水）吉田明弘

Decoy exosomes provide protection against bacterial toxins.

Keller MD, Ching KL, Liang FX, Dhabaria A, Tam K, Ueberheide BM, Unutmaz D, Torres VJ, Cadwell K.

Nature 579: 260-264, 2020

### デコイエキソソームは細菌毒素に対し保護的にはたらく

宿主細胞の細胞膜を破壊する孔形成毒素の産生は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）などの細菌病原体の一般的な病原性戦略である。しかし、感染時に宿主が孔形成毒素を中和できる自然免疫機構を持っているかどうかは不明である。以前、筆者らは広範囲の細胞および組織の表面に存在する、メタロプロテアーゼ ADAM10 を受容体とする  $\alpha$ -トキシン 4 をコードする MRSA 株の保護にオートファジータンパク質 ATG16L1 が必要であることを報告した。オートファジーは通常、分解のためにサイトゾル物質を標的化し、リソソームに結合する。ここでは、ATG16L1 および他の ATG タンパク質が、エクソソーム（エンドソーム起源の細胞外小胞）上で ADAM10 を放出することにより、 $\alpha$  毒素に対して保護的に作用することを示す。バクテリア DNA および CpG DNA は、マウスと同様に、ヒト細胞からの ADAM10 を含むエクソソームの分泌を誘導する。輸送されたエクソソームは、複数の毒素に結合できるスカベンジャーとして機能することにより、in vitro で宿主細胞を保護し、in vivo で MRSA に感染したマウスの生存率を向上させる。これらの発見は、ATG タンパク質が感染に応答してこれまで知られていなかった形の防御を介し、細菌産生毒素のデコイとして機能するエクソソームの放出を促進することを示している。

