

2020年4月1日 上原 俊介 抄読

Macrophage Metabolism of Apoptotic Cell-Derived Arginine Promotes
Continual Efferocytosis and Resolution of Injury.

Yurdagul A Jr, Subramanian M, Wang X, Crown SB, Ilkayeva OR, Darville L, Kolluru GK,
Rymond CC, Gerlach BD, Zheng Z, Kuriakose G, Kevil CG, Koomen JM, Cleveland JL,
Muoio DM, Tabas I.

Cell Metab. 31:518, 2020

マクロファージにおけるアポトーシス細胞由来アルギニンの代謝は、継続的なエフェロサイトーシスと傷害の解消を促進する

マクロファージによるアポトーシス細胞 (AC) の継続的な efferocytic クリアランスは壊死を防ぎ、傷害の解消を促進する。継続的なエフェロサイトーシスがどのように促進されるかは明らかではない。この論文で、我々は、最初の efferocytic イベントから後続のラウンド (efferocytic イベント) に取り込まれた積み荷 (AC) の代謝をリンクすることによってプロセスが最適化されていることを示す。AC 由来のアルギニンとオルニチンの、マクロファージのアルギナーゼ 1 (Arg1) とオルニチンデカルボキシラーゼ (ODC) によるプトレシンへの代謝により、継続的なエフェロサイトーシスが增強されることを我々は、見出した。プトレシンは、GTP 交換因子 Db1 をコードする mRNA の HuR を介した安定化を増強し、Db1 がアクチンを調節する Rac1 を活性化して、AC 内在化の後続のラウンドを促進する。最初の AC 取り込み後のこの経路に沿った任意のステップの抑制は、2 番目の AC 内在化を抑制する一方、プトレシン添加は、この欠陥を救済する。骨髄性の Arg1 または ODC を欠損したマウスは、in vivo でのエフェロサイトーシス及びアテローム性動脈硬化症の退縮に欠陥がある一方、プトレシンによる治療は、アテローム性動脈硬化の解消を促進する。したがって、AC 由来の代謝産物のマクロファージ代謝により、最適な継続的なエフェロサイトーシスと損傷の解消が可能になる。

2020年5月13日 堀部 寛治 抄読

M2 Phenotype Macrophages Colocalize With Schwann Cells in Human Dental Pulp.

Yoshida N, Edanami N, Ohkura N, Maekawa T, Takahashi N, Tohma A, Izumi K, Maeda T, Hosoya A, Nakamura H, Tabeta K, Noiri Y, Yoshida K

J Dent Res. 99(3):329-338, 2020

ヒト歯髄組織において、**M2** マクロファージはシュワン細胞と共局在する。

マクロファージは、組織の損傷と修復に関連した生理作用を有し、高い可塑性を持つ免疫細胞である。マクロファージは一般的に2つの表現型：**M1**（炎症誘導性）および**M2**（抗炎症性および治癒促進性）に分類されている。ヒトの歯髄におけるマクロファージの役割を検討するため、健康な歯髄組織とMTAセメント（mineral trioxide aggregates）直接覆髄の修復過程、および齶蝕による歯髄炎におけるマクロファージの局在・分布の変化を調べた。また、フローサイトメトリー分析によって健康な歯髄の**M1** / **M2** マクロファージの集団比率の定量化を行った。健康な歯髄組織における汎マクロファージ（**CD68** +細胞）の細胞比率は**2.96% ± 0.41%**であり、歯髄マクロファージにおける**M1** マクロファージ（**CD68** + **CD86** +細胞）は**2.11% ± 0.50%**、**M2** マクロファージ（**CD68** + **CD163** +細胞）は**44.99% ± 2.22%**であった。興味深いことに、**M2** マクロファージは、健康歯髄組織、覆髄後のdentin bridge形成過程、および齶蝕した歯髄組織でシュワン細胞と近接していた。さらに、シュワン細胞に近接する**M2** マクロファージは、すべてのin vivo条件下で脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor : BDNF）を発現していた。さらに、歯髄の形質細胞がBDNFを発現していることを見出した。ヒトの歯髄組織から分離されたシュワン細胞とヒト単球細胞株であるTHP-1細胞の共培養は、シュワン細胞がTHP-1細胞由来マクロファージの**M2** マクロファージへの分極を誘導することを示した。シュワン細胞との接触したTHP-1マクロファージが刺激されると、細胞形状の伸長および**M2** マクロファージマーカー**CD163**の発現を誘導した。要約すると、歯髄組織におけるマクロファージの時空間的局在と、ヒト歯髄のシュワン細胞による**M2** マクロファージへの強力な誘導が明らかとなった。**M1** マクロファージは神経細胞の破壊を促進するのに対し、**M2** マクロファージは神経の保護に作用する。したがって、神経破壊性の**M1** マクロファージを抑制、シュワン細胞による**M2** マクロファージへの誘導・維持は、密に神経分布している歯髄の生存率を高めるための治療戦略に重要である可能性がある。

2020年5月13日 小出 雅則 抄読

Osteoclast-mediated bone resorption is controlled by a compensatory network of secreted and membrane-tethered metalloproteinases

Zhu L, Tang Y, Li XY, Keller ET, Yang J, Cho JS, Feinberg TY, Weiss SJ.

Sci. Transl. Med. 12, eaaw6143, 2020

破骨細胞による骨吸収は分泌および膜型結合型のメタロプロテアーゼの代償的なネットワークによって制御される

破骨細胞は、骨のミネラル成分とタンパク性成分の両方を、骨粗鬆症から骨転移までの病的状態と正常な成長と発達において積極的に改造する。システインプロテアーゼのカテプシンKは、破骨細胞に強力なI型コラーゲン分解活性を与える。ただし、カテプシンK欠損マウスおよびカテプシンK変異ヒトは、骨リモデリングが起こり、未定義のエフェクターによってコラーゲンを分解し続ける。著者らは、分泌型マトリックスメタロプロテアーゼのMMP9と膜結合型マトリックスメタロプロテアーゼMMP14の機能的なネットワークで構成される破骨細胞のカテプシンK非依存性コラーゲン分解システムを特定した。予想に反して、プロテアーゼのいずれかを個別に削除すると骨吸収はそのまま残りますが、Mmp9とMmp14のデュアルターゲティングは、in vitroおよびin vivoでのマウス破骨細胞とin vitroでのヒト破骨細胞の吸収活性を阻害しました。生体内で、Mmp9/Mmp14条件付きダブルノックアウトマウスは骨密度の著しい増加を示し、副甲状腺ホルモンまたは卵巣切除による病的骨量減少に対して高度に保護された状態を示した。これらの研究は、マウスとヒトの破骨細胞で機能するコラーゲン分解システムを特徴付け、骨吸収性疾患に対する治療への潜在的な標的としてMMP9/MMP14を特定した。

2020年5月20日 中道 裕子 抄読

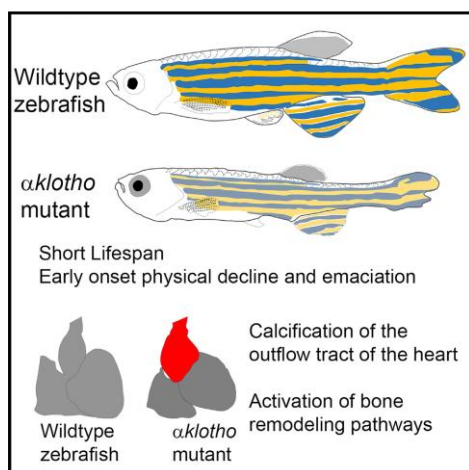
α Klotho Regulates Age-Associated Vascular Calcification and Lifespan in Zebrafish

Singh AP, Sosa MX, Fang J, Shanmukhappa SK, Hubaud A, Fawcett CH, Molind GJ, Tsai T, Capodici P, Wetzel K, Sanchez E, Wang G, Coble M, Tang W, Cadena SM, Fishman MC, Glass DJ.

Cell Rep. 28(11):2767-2776, 2019

α Klothoは、ゼブラフィッシュにおいて加齢に伴う血管の石灰化と寿命を調節する

α Klothoは、老化が異常に加速したような症状を呈する突然変異マウスを用いた解析により、抗老化遺伝子として発見され、1997年にNature誌に報告された (Nature 390:45, 1997)。 α Klothoは、腎臓の尿細管に限局して発現しており、その後の研究で、 α Klothoタンパク質は、線維芽細胞成長因子-23 (FGF23) というリン利尿ホルモンの受容体として機能することが分かった。 α Klotho遺伝子欠損マウスは、高リン血症と軟部組織の石灰化により老化様症状が加速しており2-3カ月齢で死亡する。対照的に、 α Klothoの過剰発現マウスは寿命が延びることが報告されている (Science 309:1829, 2005)。本研究は、 α Klotho変異マウスの深刻な表現型から着想を得て、Crisp-Cas9システムを利用したゲノム編集により、ゼブラフィッシュにおいて α KlothoとFGF23の欠失変異体を作製し、老化のメカニズム解明に挑んでいる。 α Klotho欠失変異体とFGF23の欠失変異体はどちらも、約5か月齢で行動的および身体的な退行変化を示し、特にえらは重度の損傷を示し、8か月齢までにはほぼすべての変異体が死亡した。変異体の全身の血管に石灰化が認められ、心臓の流出路である動脈球 (BA) において最も劇的に石灰化が認められた。この石灰化の原因を探るため、心臓、腎臓、えらについてRNA seqによるmRNA発現プロファイルを作成した。変異体と野生型ゼブラフィッシュの比較において、最も顕著な遺伝子発現プロファイルの変化を示したのは、心臓であった。変異体ゼブラフィッシュ心臓において、破骨細胞分化関連遺伝子や骨リモデリングに関する遺伝子群の上昇が認められた。したがって、心臓の石灰化は、破骨細胞分化経路の異所性活性化に起因することが示唆された。以上の発見は、正常な加齢において認められる α Klothoの漸進的な発現喪失が異所性石灰化を引き起こす可能性があることを示唆している。



で、最も顕著な遺伝子発現プロファイルの変化を示したのは、心臓であった。変異体ゼブラフィッシュ心臓において、破骨細胞分化関連遺伝子や骨リモデリングに関する遺伝子群の上昇が認められた。したがって、心臓の石灰化は、破骨細胞分化経路の異所性活性化に起因することが示唆された。以上の発見は、正常な加齢において認められる α Klothoの漸進的な発現喪失が異所性石灰化を引き起こす可能性があることを示唆している。

2020年5月20日 松井 龍一、小林 泰浩 抄読

Skeletal Stem Cell-Schwann Cell Circuitry in Mandibular Repair

Jones RE, Salhotra A, Robertson KS, Ransom RC, Foster DS, Shah HN, Quarto N, Wan DC, Longaker MT.

Cell Reports. 28, 2757–2766, 2019

下顎骨における骨幹細胞シュワン細胞経路

再生パラダイムは、マウスの指先とサンショウウオの四肢の再生などで神経依存性を示す。除神経は再生を損ない、組織再生に形態異常を生じるが、これらのプロセスを実行する幹細胞および前駆細胞に対する神経支配の直接的な影響は不明である。

骨の発達と修復に関与する前駆細胞であるマウス骨幹細胞 (mSSC) の神経依存性を調べるモデルを考案した。

下歯槽神経支配除去後、mSSC の機能的欠陥が原因で下顎骨修復が損なわれることを示す。シュワン細胞移植およびシュワン由来成長因子による除神経表現型の部分的な回復を示し、基になるメカニズムとしてシュワン細胞によって分泌されるパラクリン因子への mSSC 依存性を提示します。

この研究は、mSSC の神経依存性に焦点を当て、下顎欠損の臨床的治療に影響を与える。

2020年5月27日 三好 智博 抄読

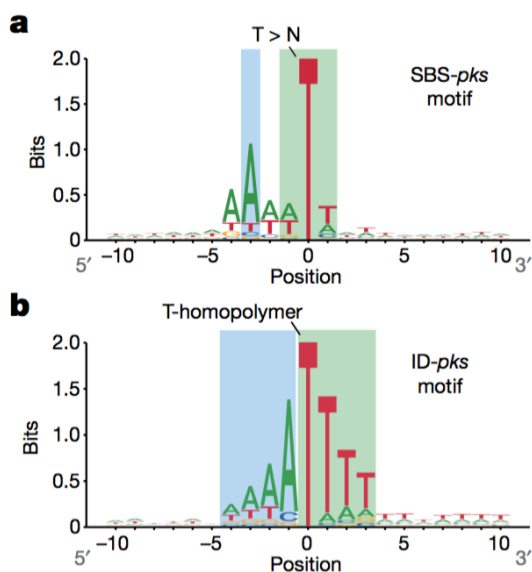
Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ E.coli

Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, van Hoeck A, Wood HM, Nomburg J, Gurjao C, Manders F, Dalmaso G, Stege PB, Paganelli FL, Geurts MH, Beumer J, Mizutani T, Miao Y, van der Linden R, van der Elst S; Genomics England Research Consortium, Garcia KC, Top J, Willems RJL, Giannakis M, Bonnet R, Quirke P, Meyerson M, Cuppen E, van Boxtel R, Clevers H.

Nature. 580: 269-273. 2020

コリバクチン産生大腸菌によって引き起こされた大腸癌の DNA 突然変異の特徴

腸内細菌叢のさまざまな細菌が大腸癌の発生と関連しているが、細菌が発癌性変異の発生に直接的な原因になることは、まだ証明されていない。大腸菌は、コリバクチンを合成する酵素をコードする病原性アイランド (pks) を運ぶことが可能である。この化合物は、アデニン残基の DNA をアルキル化すると考えられており、培養細胞の DNA の切断を誘発する。ここでは、5 か月間にわたって内腔内注射を繰り返すことにより、ヒト腸オルガノイドをコリバクチン産生大腸菌に曝しています。この曝露の前後のクローンオルガノイドの全ゲノムシーケンスにより、コリバクチン産生大腸菌による明確な変異の特徴が明らかになりました (下図参照)。主に結腸直腸癌の2つの独立したコホートで同じ変異の特徴が検出されました。本研究は、大腸癌における明確な変異の特徴を明らかにし、変異プロセスがコリバクチン産生大腸菌への曝露から直接生じることを示しました。



2020年5月27日 中村 浩彰 抄読

Contribution of TGF- β 1 and effects of gene silencer Pyrrole-Imidazole Polyamides targeting TGF- β 1 in diabetic nephropathy

Horikoshi S, Fukuda N, Tsunemi A, Okamura M, Otsuki M, Endo M and Abe M

Molecules. 25, 950, 2020.

TGF- β 1遺伝子発現を抑制するPIポリアミドは糖尿病性腎症の治療に有用である

ピロールイミダゾール (PI) ポリアミドは、Py/ImペアがGC、Py/PyペアがATまたはTA、Im/PyペアがGCに結合するDNA認識化合物である。この特徴を利用してターゲット遺伝子プロモーターに結合するように設計すると、転写因子の結合を阻害して遺伝子発現を抑制できるため、PIポリアミドは新規遺伝子制御薬として注目されている。本論文はTGF- β 1のプロモーターに結合するPIポリアミドを糖尿病モデルラットに投与し、糖尿病性腎症が改善することを示したものである。

糖尿病では腎臓のメサンギウム細胞がTGF- β 1を発現して、腎線維症および糸球体硬化症を伴う糖尿病性腎症を誘発する。著者らは、メサンギウム細胞を高濃度グルコースで刺激するとTGF- β 1発現が上昇するin vitro系において、TGF- β 1プロモーター結合PIポリアミドはTGF- β 1発現上昇を抑制することを確かめた。ついで、ストレプトゾトシン (STZ) 投与による糖尿病性腎症モデルラットにPIポリアミドを週2回3か月間投与すると、腎臓でのTGF- β 1産生は抑制され、糸球体および間質の変性が回復することを組織学的に明らかにした。さらに、電子顕微鏡評価により血液尿関門を構築するタコ足細胞の損傷も回復したと報告している。以上の結果から、TGF- β 1は糖尿病性腎症の進行において極めて重要な要因であり、TGF- β 1を標的としたPIポリアミドは糖尿病性腎症を改善する薬として有望であると結論づけている。しかしながら、本動物モデルにおいて組織学的回復はみられるものの、タンパク尿などの機能的改善は認められず、PIポリアミドの効果についてはプロモーター結合特異性を含めて今後の研究が必要であると思われる。

2020年6月3日 山下 照仁 抄読

G9a is involved in the regulation of cranial bone formation through activation of Runx2 function during development.

Ideno H, Nakashima K, Komatsu K, Araki R, Abe M, Arai Y, Kimura H, Shinkai Y, Tachibana M, Nifuji A.

Bone. 137:115332, 2020.

G9a は、発生期に Runx2 機能を活性化することで頭蓋骨形成を調節する

メチル化酵素 G9a は、ヒストン H3 の 9 番目のリジン残基 (H3K9) のメチル化を触媒してジメチル化状態 (H3K9me2) にするヒストンメチルトランスフェラーゼとして単離された。近年の研究により、G9a が骨芽細胞をはじめとする様々な細胞で複数の機能を持っていることが明らかになった。本研究は、頭蓋骨形成時の G9a の機能を調べた。Sox9-Cre と G9a-flox/flox (f1/f1) マウスを交配することで、Sox9 陽性の神経堤由来細胞において G9a を発現しない条件付きノックアウトマウスを作製した。Sox9-Cre/G9a-f1/f1 マウスでは、鼻骨、前頭骨、頭頂骨を欠いた頭蓋底骨の重度の低ミネラル化が認められた。G9a を欠損した頭蓋冠骨組織では細胞増殖が抑制されていた。また、アルカリホスファターゼやオステオカルシンなどの骨形成マーカー遺伝子の発現は抑制されていたが、Runx2 の発現は有意に低下していなかった。頭蓋冠由来骨芽細胞を用いた *in vitro* 実験では、G9a 欠失後の細胞増殖の低下が認められた。G9a 欠失骨芽細胞では、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) やいくつかのサイクリンの発現が抑制されていた。また、骨形成マーカー遺伝子の発現は低下したが、Runx2 の発現は *in vitro* では変化しなかった。間葉系細胞株 C3H10T1/2 で、G9a の発現は Runx2 の転写活性を高めたが、G9a を標的とした siRNA は Runx2 の転写活性を抑制した。内在性 Runx2 と G9a の直接的な関連性を確認するためクロマチン免疫沈降実験を行ない、初代骨芽細胞のプロモーター内の Runx2 標的領域に G9a が結合していることを確認した。さらに、G9a 欠損骨芽細胞では、オステオカルシンプロモーターへの Runx2 の結合が阻害されていた。これらの結果は、G9a が Runx2 に結合して活性化することにより、頭蓋冠由来細胞の増殖と分化を制御していることを示唆している。

2020年6月3日 平賀 徹 抄読

Metabolites released from apoptotic cells act as tissue messengers

Medina CB, Mehrotra P, Arandjelovic S, Perry JSA, Guo Y, Morioka S, Barron B, Walk SF, Ghesquière B, Krupnick AS, Lorenz U, Ravichandran KS.

Nature. 580: 130-135, 2020.

アポトーシス細胞から放出される代謝物が組織のメッセンジャーとして働く

カスパーゼ依存性アポトーシスは、体内の恒常的な細胞の代謝回転の約90%に関与し、また、炎症、細胞増殖、組織再生を調節する。アポトーシス細胞がこのような多様な影響をどのように仲介するかは完全には理解されていない。本研究では、アポトーシス代謝物のセクレトームのプロファイルを作成し、周辺組織への影響を調べた。リンパ球とマクロファージはアポトーシスの過程で膜の整合性を保持しながら特定の代謝産物を放出することを示す。これらの代謝産物のサブセットは、異なる初代細胞や細胞株に対する異なる刺激により誘導されたアポトーシスで共通である。メカニズムとしては、アポトーシス代謝産物セクレトームは、単に細胞内容の受動的な排出によるものではなく、制御されたプロセスによるものである。カスパーゼを介した形質膜でのパネキシン1チャネルの開口は、代謝物の選択的サブセットの放出を促進した。加えて、特定の代謝経路はアポトーシスの間も活性を維持し続け、特定の代謝経路からの選択された代謝産物のみが放出された。機能的には、アポトーシス代謝産物セクレトームは、健康な隣接細胞に炎症、細胞増殖、および創傷治癒の抑制を含む特定の遺伝子プログラムを誘発した。さらに、アポトーシス代謝産物のカクテルは、炎症性関節炎および肺移植片拒絶のマウスモデルにおける疾患の重症度を低減した。これらのデータは、アポトーシス細胞は除去を待つ不活性細胞ではなく、代謝物を「さよなら」の信号として放出することにより組織のアウトカムを能動的に調整するという概念を推進する。

2020年6月10日 吉田 明弘 抄読

IGF1R is an entry receptor for respiratory syncytial virus.

Griffiths CD, Bilawchuk LM, McDonough JE, Jamieson KC, Elawar F, Cen Y, Duan W, Lin C, Song H, Casanova JL, Ogg S, Jensen LD, Thienpont B, Kumar A, Hobman TC, Proud D, Moraes TJ, Marchant DJ.

Nature. 583(7817):615-619, 2020.

IGF1RはRSウイルスの侵入受容体である。

感染が原因の肺炎は、世界中の主要な死因の1つである。RS(respiratory syncytial 呼吸器合胞体)ウイルス(RSV)による肺感染症はヒトの健康上大きな問題であり、治療法はほとんどない。RSVは気道の繊毛上皮細胞を標的にするが、RSVなどのウイルスがこれらの細胞の受容体と相互作用する機構は不明である。ヌクレオリンはRSV2の侵入補助受容体であり、インフルエンザ、パラインフルエンザウイルス、一部のエンテロウイルス、野兔病を引き起こす細菌の細胞侵入も媒介する。本研究では、RSVが細胞内に侵入するメカニズムを示す。このシグナルでは、RSV-F糖タンパク質とインスリン様成長因子-1受容体(IGF-1R)の結合によるシグナル伝達でプロテインキナーゼCゼータ(PKC ζ)の活性化が惹起される。このシグナル伝達系は、細胞核から細胞膜にヌクレオリンを動員し、そこでビリオン上のRSV-Fにも結合する。PKC ζ の活性化を阻害すると、気道オルガノイド培養でのヌクレオリンのRSV粒子への受け渡しが阻止され、RSV感染マウスのウイルス複製と病原性が減少する。これらの発見は、受容体の関与とシグナル伝達がコレセプターを細胞表面に誘導するというウイルス侵入のメカニズムを明らかにし、RSV感染を治療するための新しい治療法の基礎となり得る。

2020年6月10日 上原 俊介 抄読

Caspase-6 Is a Key Regulator of Innate Immunity, Inflammasome Activation, and Host Defense.

Zheng M, Karki R, Vogel P, Kanneganti TD.

Cell. 181:674, 2020.

Caspase-6 は自然免疫、インフラマソーム活性化及び宿主防御の鍵となる調節因子である

カスパーゼは、細胞死、免疫応答、および恒常性を調節する。カスパーゼ 6 は executioner カスパーゼとして分類されるが、他の executioner と基本的な違いを示す。全体として、アポトーシス以外の生物学的プロセスにおけるカスパーゼ 6 の機能についてはほとんど知られていない。この論文で、我々は、カスパーゼ 6 が自然免疫とインフラマソーム活性化を仲介することを示す。さらに、カスパーゼ 6 がピロトーシス、アポトーシス、ネクロトーシス (PANoptosis) を含むプログラムされた細胞死経路の活性化を促進し、インフルエンザ A ウイルス (IAV) 感染に対する宿主防御に重要な役割を果たすことを示す。さらに、カスパーゼ 6 は、代替活性化マクロファージ (AAM) の分化を促進した。カスパーゼ 6 と RIPK3 との相互作用を介して ZBP1 への RIPK3 の RIP ホモタイプ相互作用モチーフ (RHIM) 依存的結合を促進した。まとめると、我々の研究結果は、IAV 感染時の ZBP1 媒介インフラマソーム活性化、細胞死、および宿主防御の促進におけるカスパーゼ 6 の重要な役割を明らかにし、感染症および自己炎症性疾患および癌の治療のための新たな道を開く。

2020年6月17日 堀部 寛治 抄読

Lipid Availability Determines Fate of Skeletal Progenitor Cells via SOX9.

Gastel N, Stegen S, Eelen G, Schoors S, Carlier A, Daniëls WV, Baryawno N, Przybylski D, Depypere M, Stiers PJ, Lambrechts D, Loooveren VR, Torrekens S, Sharda A, Agostinis P, Lambrechts D, Maes F, Swinnen VJ, Geris L, Oosterwyck VH, Thienpont B, Carmeliet P, Scadden TD, Carmeliet G.

Nature. 579(7797):111-117,2020.

脂質代謝が、**SOX9** を介して骨格前駆細胞の運命を決定する。

軟骨は、無血管性の独特の組織である。しかし、栄養供給の欠如が軟骨形成をどのように調節しているのかは不明のままである。本論文は、骨組織治癒中の血管浸潤の阻害が、骨格前駆細胞を骨形成よりも軟骨形成に分化誘導することを示している。この過程は、細胞外脂質の利用可能性の低下によって引き起こされる。脂質が不足している場合、骨格前駆細胞は転写因子 forkhead box O (FOXO) が活性化し、Sox9 プロモーター領域に結合し、Sox9 発現を増加させる。軟骨形成を開始する。さらに、SOX9 は脂肪酸の酸化を抑制することによって細胞代謝を制御し、細胞を無血管環境に適応させる。これらの結果は、脂質欠乏が軟骨形成の重要な決定要因として定義し、脂質欠乏時の転写因子 FOXO の役割、SOX9 が重要な代謝メディエーターであることを明らかにした。本論文は、骨格細胞の運命決定における栄養環境の重要性を強調している。

2020年6月24日 小出 雅則 抄読

ATRAID regulates the action of nitrogen-containing bisphosphonates on bone

Surface LE, Burrow DT, Li J, Park J, Kumar S, Lyu C, Song N, Yu Z, Rajagopal A, Bae Y, Lee BY, Mumm S, Gu CC, Baker JC, Mohseni M, Sum M, Huskey M, Duan S, Bijanki VN, Civitelli R, Gardner MJ, McAndrew CM, Ricci WM, Gurnett CA, Diemer K, Wan F, Costantino CL, Shannon KM, Raje N, Dodson TB, Haber DA, Carette JE, Varadarajan M, Brummelkamp TR, Birsoy K, Sabatini DM, Haller G, Peterson TR.

Sci. Transl. Med. 12(544): eaav9166, 2020.

ATRAID は窒素含有ビスホスホネートの作用を調節する

アレンドロネートなどの窒素含有ビスホスホネート(N-BP)は、骨に関連する疾患に対して最も広く処方されている薬剤であり、毎年2億近くの処方されている。最近、非定型大腿骨骨折 (AFF) や顎骨壊死 (ONJ) などのまれではあるが外傷性の副作用のリスクがある。N-BPは、ファルネシルニリン酸合成酵素に結合して阻害し、タンパク質のプレニル化に欠陥をもたらす。しかし、N-BPが薬理効果を発揮できるようにする他の細胞因子については明確でない。著者らは、細胞と患者を対象にゲノムワイドな研究を行い、機能の解明が不十分な遺伝子ATRAIDを特定した。

ATRAID機能の喪失により、N-BPを介した細胞生存率の低下に対する選択的耐性と、アレンドロネートを介したプレニル化の阻害が防止された。ATRAIDは破骨細胞機能のアレンドロネート阻害に必要であり、ATRAID欠損マウスは閉経後および老人性骨粗鬆症モデルの両方でアレンドロネートに対する治療反応を損なった。最後に、ONJまたはAFFに罹患したN-BPを服用している患者に対してエクソームシーケンスを行った。ATRAIDは、ONJまたはAFFの患者で珍しい非同義のコーディングバリエーションを含む3つの遺伝子の1つであり、N-BPで治療された患者の予後不良グループでも発現する。ATRAIDのバリエーションは、N-BPに細胞過敏症を与えることを見出した。

2020年6月24日 中道 裕子 抄読

Transcriptomic profiling of the myeloma bone-lining niche reveals BMP signalling inhibition to improve bone disease

Gooding S, Olechnowicz SWZ, Morris EV, Armitage AE, Arezes J, Frost J, Repapi E, Edwards JR, Ashley N, Waugh C, Gray N, Martinez-Hackert E, Lim PJ, Pasricha SR, Knowles H, Mead AJ, Ramasamy K, Drakesmith H, Edwards CM.

Nat Commun. 10(1):4533, 2019.

骨髄腫における骨ライニングニッチのトランスクリプトームプロファイル作成により、BMPシグナル伝達の阻害が、骨の病態を改善することを明らかにした

多発性骨髄腫は骨髄に住む難治性の悪性腫瘍であり、骨の恒常性を破綻させ骨格の損傷と痛みを引き起こす。骨髄腫誘導性の骨破壊の背景となるメカニズムは、よくわかっておらず、現在の治療では失われた骨量を回復させることは出来ない。

骨髄腫細胞の静脈投与により作製した骨髄腫モデルマウスから、骨ライニングニッチに存在する細胞を単離し、発現するマーカーから、骨前駆細胞(Osteoprogenitor)、間質前駆細胞(Stromal progenitor)、血管内皮細胞、ミエローマ細胞の4つのサブタイプにFACSにより分画した。サブタイプのトランスクリプトームプロファイル作成の結果、サブタイプの中で間質前駆細胞において骨形成タンパク質 (BMP) シグナル伝達が活性化されていることがわかった。これまでに骨髄腫骨疾患において、BMPシグナル伝達が調節不全であるとの報告はなかった。

そこで、骨髄腫モデルマウスに、I型BMP受容体小分子アンタゴニスト(LDN193189)投与や可溶性BMPRIa-Fc受容体投与によるBMPトラップを行い、BMPシグナル伝達阻害の骨髄腫病態への影響を調べた。BMPシグナル伝達阻害は、腫瘍サイズを増加させることなく、骨髄腫によって引き起こされる海綿骨と皮質骨量の減少を防ぐことが出来た。BMPの阻害は破骨細胞形成を直接抑制し、骨芽細胞数を増加させ骨形成を促進し、骨髄中のスクレロステ

ン濃度を低下させた。以上まとめると、著者らは、BMPシグナル経路は、骨髄腫誘導性骨疾患において治療標的となりうる、というBMPシグナル経路の新しい役割を見出した。

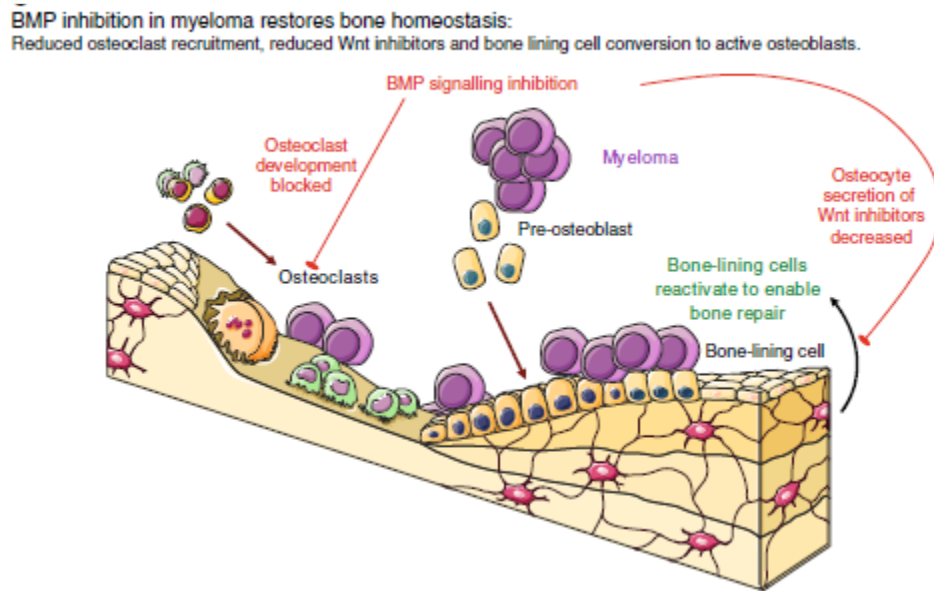


図 本論文で提唱されている多発性骨髄腫におけるBMPシグナル阻害の有効性

2020年7月1日 何 治鋒 抄読

Pro-inflammatory Aorta-Associated Macrophages Are Involved in Embryonic Development of Hematopoietic Stem Cells

Mariani SA, Li Z, Rice S, Krieg C, Fragkogianni S, Robinson M, Vink CS, Pollard JW, Dzierzak E.

Immunity. 50:1439-1452, 2019.

炎症誘発性大動脈関連マクロファージは造血幹細胞の胚発生に関与している

造血幹細胞（HSC）は、胚性大動脈の特殊化した内皮細胞から発生する。炎症性因子はマウス HSC 発生の調節に関与しているが、大動脈生殖腺中腎（AGM）微小環境のどの細胞がこれらの因子を産生するかは不明である。成人では、マクロファージは炎症誘発性および抗炎症性の両方の役割を果たす。HSC が発生する前に胚で発見されたマクロファージまたは他の造血細胞が AGM HSC 生成微小環境に関与していたかどうかを調べた。CD45 + AGM 細胞の CyTOF 分析により、2つの造血細胞タイプであるマンノース受容体陽性マクロファージとマンノース受容体陰性骨髄細胞が優勢であった。ここでは、AGM のマクロファージの出現がケモカイン受容体 Cx3cr1 に依存することを示した。これらのマクロファージは、大動脈に局在する炎症誘発性遺伝子発現パターンを示し、初期発生した大動脈内造血細胞（IAHC）と動的に相互作用しました。重要なことに、マクロファージを枯渇させると、成人において、造血を再構築する HSC は検出されなかったことから、HSC の発生調節における炎症誘発性 AGM 関連マクロファージの役割が示唆された。

2020年7月1日 三好 智博 抄読

The Human Tumor Microbiome Is Composed of Tumor Type-Specific Intracellular Bacteria

Deborah Nejman, Ilana Livyatan, Garold Fuks, Nancy Gavert, Yaara Zwang, Leore T Geller, Aviva Rotter-Maskowitz, Roi Weiser, Giuseppe Mallel, Elinor Gigi, Arnon Meltser, Gavin M Douglas, Iris Kamer, Vancheswaran Gopalakrishnan, Tali Dadosh, Smadar Levin-Zaidman, Sofia Avnet, Tehila Atlan, Zachary A Cooper, Reetakshi Arora, Alexandria P Cogdill, Md Abdul Wadud Khan, Gabriel Ologun, Yuval Bussi, Adina Weinberger, Maya Lotan-Pompan, Ofra Golani, Gili Perry, Merav Rokah, Keren Bahar-Shany, Elisa A Rozeman, Christian U Blank, Anat Ronai, Ron Shaoul, Amnon Amit, Tatiana Dorfman, Ran Kremer, Zvi R Cohen, Sagi Harnof, Tali Siegal, Einav Yehuda-Shnaidman, Einav Nili Gal-Yam, Hagit Shapira, Nicola Baldini, Morgan G I Langille, Alon Ben-Nun, Bella Kaufman, Aviram Nissan, Talia Golan, Maya Dadiani, Keren Levanon, Jair Bar, Shlomit Yust-Katz, Iris Barshack, Daniel S Peeper, Dan J Raz, Eran Segal, Jennifer A Wargo, Judith Sandbank, Noam Shental, Ravid Straussman.

Science. 368: 973-980, 2020.

ヒト腫瘍マイクロバイオーームは腫瘍タイプ特異的な細胞内細菌で構成されている

ヒトがん細胞中に細菌が存在していることは、以前から知られている。しかし、そのマイクロバイオーームは明らかになっていない。本論文では、1526 個の腫瘍（乳がん、肺がん、卵巣がん、膵臓がん、黒色腫、骨腫瘍、脳腫瘍）とそれと隣接する正常組織を対象に、腫瘍マイクロバイオーームの解析を行った。乳がんには、特に豊富で多様なマイクロバイオーームが存在することが明らかになった。腫瘍内細菌は、主に細胞内に存在し、がん細胞と免疫細胞の両方に存在する。腫瘍内細菌と腫瘍の種類、患者の喫煙状況、免疫療法に対する反応との相関性について明らかにした。

2020年7月8日 山下 照仁 抄読

Accelerated osteocyte senescence and skeletal fragility in mice with type 2 diabetes.

Eckhardt BA, Rowsey JL, Thicke BS, Fraser DG, O'Grady KL, Bondar OP, Hines JM, Singh RJ, Thoreson AR, Rakshit K, Lagnado AB, Passos JF, Vella A, Matveyenko AV, Khosla S, Monroe DG, Farr JN.

JCI Insight. 7:e135236, 2020.

2型糖尿病モデルマウスにおける、骨細胞老化と骨格脆弱性の加速

2型糖尿病（T2D）の世界的な有病率は増加している。T2D患者は正常もしくは高骨密度にもかかわらず、逆説的に骨質の低下に起因する骨折リスクが高くなっている。T2Dにおける骨格機能障害の根底にある正確なメカニズムは明らかではないが、終末糖化産物（AGE）とそのAGE受容体（RAGE）シグナル伝達の促進による炎症が原因であると推測されている。T2D発症の環境的（肥満時）および時間的（骨格成熟後）な制御を可能にする誘導モデルの欠如は、これまで解析を妨げてきた。本論文で筆者らは、C57BL/6マウスにおいて、高脂肪食誘発性（HFD誘発性）肥満と組み合わせて、壮年期に一度のみの薬理的介入（ストレプトゾトシン：STZ投与）により、長期化した高血糖、インスリン抵抗性、および膵β細胞の機能不全を含むヒト成人発症T2Dの特徴を引き起こした。さらに、HFD/STZを用いたT2Dモデルにおいて、骨微細構造の低下、力学的強度の減少、骨材料特性の減弱、骨のターンオーバー低下、および骨と血液中のAGE CML（カルボキシメチル化リジン）量の上昇などを含む、ヒトで観察された病態を反映した骨質の変化が示された。さらに、このT2Dモデルでは、独特の炎症性特徴を持つ老化骨細胞が早期に蓄積していた。これらの知見は、RAGE経路と老化細胞が糖尿病性骨格脆弱性の治療ターゲットとなりうる可能性を示している。

2020年7月8日 中村 浩彰 抄読

Functional Expression of Sodium-Dependent Glucose Transporter in Amelogenesis

Ida-Yonemochi H, Otsu K, Harada H and Ohshima H.

J Dent Res. 99(8):977-986, 2020.

エナメル質形成におけるナトリウム依存型能動型グルコース輸送体の機能的発現

グルコースは哺乳動物細胞にとって不可欠なエネルギー源であり、グルコース輸送体によって細胞内に取り込まれる。グルコース輸送体には2つのタイプがあり、1つは受動型グルコース輸送体GLUTで、もう1つはナトリウム依存型能動型グルコース輸送体SGLTである。著者らは、歯の発生過程におけるGLUTの発現が正確かつ時空間的に制御され、GLUT1を介したグルコースの取り込みが初期の歯の形態形成と歯のサイズの決定に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。本研究は、もう1つのグルコース輸送体であるSGLTに注目し、免疫組織化学、SGLT1 / 2の阻害剤であるフロリジンの器官培養系への添加およびin vivo投与により、SGLTとエナメル芽細胞の分化との関連を報告したものである。グルコースとの親和性が高いSGLT1は、分泌期エナメル芽細胞と成熟期エナメル芽細胞に局在した。一方、グルコース輸送能力が高いSGLT2は、中間層、乳頭層、エナメル芽細胞で観察され、乳頭層においては $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ との共局在が認められた。また、SGLT1 / 2阻害剤であるフロリジンを歯胚の器官培養に添加または全身投与すると、エナメル芽細胞の分化とエナメルタンパク質形成が障害された。さらに、エナメル芽細胞の株化細胞を低酸素状態で培養するとSGLT1とSGLT2の発現が有意に上昇することも示している。

以上の結果から、エナメル器の細胞はGLUTとSGLTの2つのグルコーストランスポーターを発現し、グルコースの取り込みはエナメル芽細胞分化に重要であると結論づけている。乳頭層の $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ の役割については不明であったが、本論文によりSGLTの機能に関与するという新たな概念が提唱された。

2020年7月15日 吉田 明弘 抄読

The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis.

Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Jiao Y, Gilliland MG 3rd, Hayashi A, Imai J, Sugihara K, Miyoshi M, Brazil JC, Kuffa P, Hill BD, Rizvi SM, Wen F, Bishu S, Inohara N, Eaton KA, Nusrat A, Lei YL, Giannobile WV, Kamada N.

Cell. 182(2):447-462, 2020.

常在菌による腸炎における口腔―腸粘膜間の連携。

口腔感染が口腔外疾患の病因に寄与する正確なメカニズムは依然不明である。本研究では、歯周組織の炎症が *in vivo* で腸の炎症を悪化させることを報告する。歯周炎は、クレブシエラ属やエンテロバクター属などを含む、口腔の病原菌の口腔内での拡大を引き起こす。大量の口腔病原体が取り込まれ腸に移行し、結腸単核食細胞のインフラマソームを活性化して炎症のトリガーとなる。並行して、歯周炎は、口腔内に口腔病原細菌反応性 Th17 細胞の生成を引き起こす。口腔病原細菌反応性 Th17 細胞は、腸への指向性がインプットされており、炎症を起こした腸に移動する。口腔由来の Th17 細胞は腸内にある場合、口腔から移行した口腔細菌によって活性化され、大腸炎の発症を引き起こす可能性があるが、腸内常在微生物によって活性化されない。よって、歯周炎などの口腔の炎症は、腸に腸炎原因菌と病原性 T 細胞の両方を供給することにより、腸の炎症を悪化させる。

2020年7月15日 平賀 徹 抄読

PD-1 blockade inhibits osteoclast formation and murine bone cancer pain

Wang K, Gu Y, Liao Y, Bang S, Donnelly CR, Chen O, Tao X, Mirando AJ, Hilton MJ, Ji RR.

J Clin Invest. 130: 3603-3620, 2020

PD-1 阻害は破骨細胞形成とマウスがん性骨疼痛を抑制する

抗 programmed cell death-1 (抗 PD-1) モノクローナル抗体ニボルマブなどの新たな免疫療法は、腫瘍抑制に有効性を示している。終末期がん患者は、骨転移と骨破壊の結果としてがんの痛みを苦しんでいるが、PD-1 遮断ががん性骨疼痛にどのように影響するかは不明のままである。本研究では、Pdccl1 (Pd1^{-/-}) 欠損マウスが、ルイス肺がん細胞の大腿骨接種によって誘発される骨破壊に対する顕著な保護を示したことを報告する。野生型マウスと比較して、Pd1^{-/-}マウスはベースラインの疼痛感受性の亢進を示したが、Pd1^{-/-}マウスではがん性骨疼痛の発生が抑制されていた。これらの結果と一致して、ニボルマブは当初の機械的刺激および熱刺激に対する疼痛を増加させたが、Pd1^{-/-}マウスにおける有益な効果は、野生型マウスへのニボルマブの繰り返しの静脈内投与によって再現された。特に、PD-1 欠損またはニボルマブ治療は、腫瘍負荷を変えずに破骨細胞形成を抑制した。PD-L1 と CCL2 は局所の腫瘍微小環境内で発現が上昇し、PD-L1 は JNK の活性化と CCL2 の分泌を介して、RANKL によって誘導される破骨細胞形成を促進した。骨がんは一次感覚ニューロンの CCR2 発現を増加し、CCR2 拮抗作用はがん性骨疼痛を効果的に軽減した。我々の所見は、各治療後の疼痛感受性の一時的な増加にもかかわらず、抗 PD-1 免疫療法が破骨細胞形成を抑制することにより骨破壊の防止とがん性骨疼痛の緩和に長期的な利益をもたらす可能性があることを示唆する。

2020年7月22日 上原 俊介 抄読

Small Extracellular Vesicles Have GST Activity and Ameliorate Senescence-Related Tissue Damage.

Fafián-Labora JA, Rodríguez-Navarro JA, O'Loghlen A.

Cell Metab. 32:71, 2020

小細胞外小胞は、GST 活性を持ち、細胞老化関連組織損傷を緩和する

老化は、細胞老化を含む異なる特質により特徴づけられる細胞および組織の機能障害のプロセスである。ただし、老化と細胞老化の特定の機能を改善しうる証拠がある。ここで、我々は、若い人間のドナーの初代線維芽細胞から分離された小さな細胞外小胞 (small extracellular vesicles; sEVs) が老齢およびハッチンソン-ギルフォード早老症候群ドナー由来の細胞における老化の特定のバイオマーカーを改善するという証拠を提供する。重要なことに、若い細胞の sEV は、老齢マウスのさまざまな組織の老化を改善する。そのメカニズムとして、我々は、固有のグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) 活性を持つ sEV を同定した。その酵素活性は、部分的には、グルタチオン関連タンパク質 (GSTM2) の発現レベルが高いためである。老齢線維芽細胞に由来する sEV への組換え GSTM2 のトランスフェクションは、抗酸化能力を回復する。sEV は、in vivo と in vitro の両方で、還元型グルタチオンのレベルを増加させ、酸化ストレスと脂質過酸化を減少させる。まとめると、我々のデータは、老化における再生療法としての sEV の可能性を示す。

2020年7月29日 堀部 寛治 抄読

LepR-Expressing Stem Cells Are Essential for Alveolar Bone Regeneration

Zhang D, Zhang S, Wang J, Li Q, Xue H, Sheng R, Xiong Q, Qi X, Wen J, Fan Y, Zhou BO, Yuan Q.

J Dent Res. 99(11):1279-1286, 2020.

LepR 発現幹細胞は歯槽骨の再生に不可欠である。

幹細胞は骨再生に重要な役割を果たす。長管骨では骨格幹細胞が複数、確認されている。一方で、歯槽骨ではそれら骨格幹細胞の長管骨との同一性や、その機能は不明のままである。本論文では、膜内骨形成に寄与する静止状態のレプチン受容体発現 (LepR +) 細胞を歯周組織に特定した。興味深いことに、これらの LepR +細胞は抜歯に反応して活性化され、抜歯窩の新生骨形成に寄与した。さらに、LepR +細胞の遺伝的欠失は、抜歯窩治癒を抑制した。並体結合実験により、抜歯窩内の LepR +細胞は末梢血循環ではなく、歯周組織に常在するものに由来することが明らかとなった。さらに、これらの LepR +細胞は副甲状腺ホルモン/副甲状腺ホルモン受容体 (PTH / PTH1R) シグナル伝達に応答することが示唆された。これらの結果は、LepR +の骨格幹細胞が抜歯窩の歯槽骨再生に不可欠であることを示している。

2020年7月29日 中村 圭吾 抄読

Elevated glucose acts directly on osteocytes to increase sclerostin expression in diabetes.

Pacicca DM, Brown T, Watkins D, Kover K, Yan Y, Prideaux M, Bonewald L

Sci Rep. 9:17353, 2019.

グルコースの上昇は糖尿病におけるスクレロスチンの発現を増加させるために直接骨細胞へ作用する。

糖尿病患者の骨質は低下し、骨が弱くなり骨折リスクの増加を引き起こす。しかし、糖尿病患者の骨において骨質が低下するメカニズムは、いまだ解明されていない。上昇したグルコース濃度と変動域が骨の恒常性と質の維持に必須の調節因子である骨細胞の機能に影響を与えると仮定した。著者らはこの仮説を検討するために、まず骨細胞様細胞株 IDG-SW3 を使用して、*in vitro* での骨細胞の機能と生存率に対するグルコース濃度の影響を検討した。またストレプトゾシン (STZ) 誘発糖尿病ラットモデルと、これらのラットから採取した骨細胞を使用し、*in vivo* での骨細胞の機能に対するグルコース濃度の影響を検討した。高グルコース条件下で培養された IDG-SW3 細胞は、正常条件下で培養された細胞と比較して、有意に *Sost* mRNA (100 倍) と骨形成の負の調節因子であるスクレロスチンタンパク質 (5000 倍) の増加を示した。*Osx*、*Ocn*、*Col1a1* などの骨芽細胞マーカーの mRNA はグルコース濃度の影響を受けなかった。破骨細胞の活性化に関連する因子はグルコースによって影響を受け、*Rank1* は低グルコース濃度によって増加した。*Opg* は成熟した IDG-SW3 細胞で、高グルコース濃度によって一過性に増加した。STZ (70 mg/kg) の単回投与による Sprague-Dawley ラットでの糖尿病の誘発は、最大グルコース濃度とグルコース変動域が増加した (670/796 vs. 102/142 mg/dl)。また、これらの糖尿病ラットの骨細胞において *Sost* mRNA とスクレロスチンタンパク質の発現は増加した。これらの結果はグルコース濃度がスクレロスチンタンパク質の発現を通じて骨細胞の機能を直接調節し、糖尿病が骨質に悪影響を与える潜在的なメカニズムを示唆している。