

2022 年 8 月 24 日 吉田 明弘 抄読

Enteric viruses replicate in salivary glands and infect through saliva.

S Ghosh, M Kumar, M Santiana, A Mishra, M Zhang, H Labayo, A M Chibly, H Nakamura, T Tanaka, W Henderson, E Lewis, O Voss, Y Su, Y Belkaid, J A Chiorini, M P Hoffman, N Altan-Bonnet.

Nature. 607:345-350, 2022

腸内ウイルスは唾液腺で複製し唾液を介して感染する。

ノロウイルス、ロタウイルス、アストロウイルスなどの腸内ウイルスは、糞口感染によって集団に広がると長い間考えられてきた。ウイルスは、ある宿主から糞便に排出され、別の宿主の口腔に入り、唾液腺 (SG) を迂回して腸に到達し、複製し、糞便に流され、伝達サイクルを繰り返す。しかし、SG に感染するウイルス (例えば、狂犬病) が存在し、口腔を複製の 1 つのサイトにし、唾液を伝達の 1 つのルートにする。ここでは、腸内ウイルスが SG に複製的かつ持続的に感染し、腸内のウイルスに匹敵する力価に達することを報告する。そして、腸内ウイルスが唾液中に放出されることを示し、ウイルス感染の 2 番目の経路を特定する。これは、感染した乳児にとって特に重要であり、その唾液は、授乳中の逆流を介して母親の乳腺に腸内ウイルスを直接伝達する。これは、従来の腸 - 乳腺軸経路を回避し、母乳分泌 IgA 抗体の急速な増加につながる。最後に、SG 由来のスフェロイドと細胞株が腸内ウイルスを複製および増殖し、スケーラブルで管理可能な生産システムを生成できることを示す。我々の研究は、腸内ウイルスの新しい感染経路を明らかにし、治療、診断、重要なことに、唾液を介した拡散を防ぐ衛生対策に影響を与えるものである。

2022 年 8 月 31 日 上原 俊介 抄読

Macrophage miR-149-5p induction is a key driver and therapeutic target for BRONJ.

X Shen, W Zhu, P Zhang, Y Fu, J Cheng, L Liu, R Xu, H Jiang.

JCI Insight. 7:e159865, 2022

マクロファージの miR-149-5p 誘導は BRONJ において鍵となる原動力かつ治療標的である

ビスフォスフォネート関連 (BP 関連) の顎骨壊死 (BRONJ) は、ゾレドロン酸 (ZA) などの BP の投与による深刻な副作用の 1 つであり、患者の生活の質を損ないうる。BP による骨格血管系及び骨吸収活性の直接の標的は現象的に観察されているが、BRONJ の根底にあるメカニズムは多くが未解明である。したがって、BRONJ の進行における多面的な根底にあるメカニズムに基づいて、効果的な治療標的を発見することが緊急に必要である。本論文で我々は、抜歯ソケット (TES) 治癒中の破骨細胞分化および H 型血管形成に対する ZA 処理マクロファージの阻害的役割を決定した。そのメカニズムとして、ZA はマクロファージにおける NF- κ B シグナル伝達経路を活性化し、p65 核移行を誘導することで miR-149-5p 転写を促進した。その結果、Traf6 3'-UTR 領域への miR-149-5p の直接結合を介して破骨細胞分化が損なわれた。さらに、ZA 処理骨髄由来マクロファージに由来する miR-149-5p を含有した細胞外小胞が、Rap1a/Rap1b/VEGFR2 経路を介して血管内皮細胞の生物学的機能を調節することを同定した。さらに、化学修飾された antagomiR-149-5p の局所投与は、BRONJ マウスで治療効果があることが示された。結論として、我々の発見は、骨格の血管新生と骨リモデリングに対する miR-149-5p の二重の効果を明らかにし、miR-149-5p が BRONJ の有望な予防および治療標的であることを示唆している。

2022 年 9 月 7 日 岩本 莉奈 抄読

Skin chronological aging drives age-related bone loss via secretion of cystatin-A

W Liang, Q Chen, S Cheng, R Wei, Y Li, C Yao, Z Ouyang, D Kang, A Chen, Z Liu, K Li, X Bai, Q Li, B Huang.

Nat Aging. 2:906-922, 2022

皮膚の経時的老化は cystatin-A の分泌を介して加齢に伴う骨量減少を促進する

臨床的証拠は、加齢中の皮膚萎縮と骨量減少との関連を示しているが、それらの因果関係および根底にあるメカニズムは不明である。ここでは、早期皮膚老化がマウスの骨量減少を引き起こすことを示している。我々はさらに、ケラチノサイトで豊富な分泌因子であるシスタチン-A(Csta)が、骨に対する皮膚の影響を媒介することを同定する。ケラチノサイト由来 Csta は、骨芽細胞および破骨細胞前駆細胞における活性化 C キナーゼ 1 の受容体に結合し、増殖を促進するが破骨細胞分化を阻害する。Csta 分泌は、マウスおよびヒトの両方において皮膚の老化とともに減少し、それによって骨芽細胞および破骨細胞の数を差次的に減少させることによって老人性骨粗鬆症を引き起こす。対照的に、カルシポトリオール局所適用は、表皮における Csta 産生を刺激し、骨粗鬆症を緩和する。これらの結果は、皮膚における骨代謝の内分泌調節の様式を明らかにし、Csta を皮膚老化と加齢に伴う骨量減少を結びつける表皮由来ホルモンとして同定する。皮膚 Csta レベルのエンハンサーは、老人性骨粗鬆症の治療のための潜在的な局所薬として役立つ可能性がある。

2022 年 9 月 7 日 堀部 寛治 抄読

Spatiotemporal single-cell regulatory atlas reveals neural crest lineage diversification and cellular function during tooth morphogenesis

J Jing, J Feng, Y Yuan, T Guo, J Lei, F Pei, T-Vu Ho, Y Chai.

Nat Commun. 13: 4803, 2022

時空間的 single-cell 制御 Atlas により、歯の形態形成における神経堤系統細胞の多様化と細胞機能が明らかになる

頭蓋神経堤細胞は、脊椎動物の頭蓋顔面の発生と機能における革新的な進化であるが、遊走後の頭蓋神経堤細胞の細胞運命を決定するメカニズムはほとんど分かっていない。筆者らはマウス臼歯を使用して、単一細胞のトランスクリプトームプロファイリングを実行し、遊走後の頭蓋神経堤細胞の細胞運命の多様化を調査した。その結果、転写の不均一性を明らかにし、頭蓋神経堤細胞由来の歯細胞の多様化進行中に特定の細胞ドメインを定義し、それぞれのドメインが異なる臼歯・間葉組織に特異的な寄与をしていることを見いだした。さらに、IGF シグナルを介した細胞間相互作用が、歯・間葉系組織の自律的調節に極めて重要な役割を担っていることが明らかになった。重要なことに、我々は歯間葉における細胞型特異的な遺伝子制御ネットワークを明らかにし、Foxp4 が歯根膜の分化に不可欠であることを示した。また、Foxp4 が歯根膜の分化に不可欠であることを明らかにした。この single-cell Atlas は、頭蓋神経堤細胞由来歯原性細胞の細胞運命の多様化過程に関する包括的なメカニズムの洞察を提供するものである。

2022 年 9 月 14 日 石田 昌義 抄読

Vasculature atrophy causes a stiffened microenvironment that augments epidermal stem cell differentiation in aged skin

R Ichijo, K Maki, M Kabata, T Murata, A Nagasaka, S Ishihara, HHaga, T Honda, T Adachi, T Yamamoto, F Toyoshima.

Nat Aging. 2:592-600, 2022

血管の萎縮による微小環境の硬化が、加齢皮膚における表皮幹細胞の分化を促進する

幹細胞の損失は、加齢に伴う組織の劣化を引き起こす。ゲノム損傷や酸化ストレスによる DNA 損傷の蓄積は、幹細胞消失の内在的な手がかりとなる 1,2。しかし、幹細胞消失の引き金となる外部微小環境の手がかりがあるかどうかは、まだ不明である。本研究では、加齢に伴う皮膚血管の退縮が真皮の硬化を引き起こし、毛包間表皮幹細胞 (IFESC) の分化とヘミデスモソーム脆弱性を増大させることを報告する。加齢に伴う IFESC の異常は、足底や尾部の皮膚で起こり、機械応答性イオンチャネル Piezo1 が寄与するカルシウム流入の長期化と相関している (文献 3)。Piezo1 の表皮欠損は、加齢皮膚における IFESC の制御異常を改善したが、Piezo1 の活性化は、若年マウスにおける IFESC の分化とヘミデスモソームの脆弱性を増強させることがわかった。真皮は加齢とともに硬くなり、真皮血管の萎縮を伴っていた。逆に、真皮の血管系を誘導すると、真皮が柔らかくなり、老化した皮膚における IFESC の調節異常が改善された。真皮線維芽細胞の単細胞 RNA 配列解析により、加齢に伴う抗血管新生分泌分子 pentraxin 3 (文献 4) を同定し、これが加齢皮膚における真皮の硬化と IFESC の制御異常を引き起こすことを明らかにした。今回の発見は、血管系が幹細胞維持のための微小環境を軟化させることを示し、加齢に伴う皮膚障害に対するメカノバイオロジーに基づく治療戦略の可能性を示すものである。

2022 年 9 月 14 日 小出 雅則 抄読

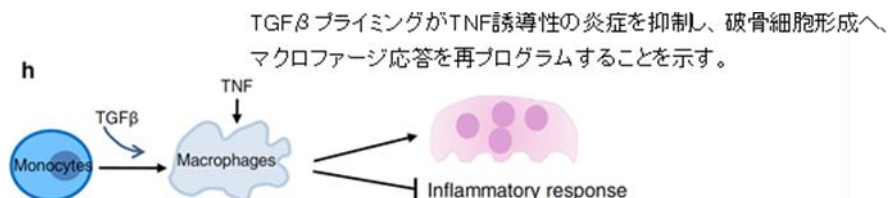
TGF β reprograms TNF stimulation of macrophages towards a non-canonical pathway driving inflammatory osteoclastogenesis

Y Xia, K Inoue, Y Du, S J Baker, E P Reddy, M B Greenblatt, B Zhao.

Nat Commun. 13:3920, 2022

TGF β はマクロファージの TNF 刺激を、炎症性破骨細胞形成を促進する非標準的経路に向けて再プログラムする

RANKL が破骨細胞分化の誘導因子であることは十分に確立されています。しかし、病的な炎症性破骨細胞の分化を促進する特定の誘導因子や機序は不明です。TNF などの炎症性サイトカインが破骨細胞の分化を直接促進する能力をほとんど示さない。著者ら、TGF β のプライミングにより、RANKL 経路とは別に、TNF が破骨細胞形成を効果的に誘導できることを明らかにした。マクロファージにおける TGF β シグナル伝達の欠如は、in vivo で炎症性を抑制するが、破骨細胞形成と骨吸収は抑制しません。TGF β プライミングは、クロマチンアクセシビリティとヒストン修飾をリモデリングすることにより、TNF に対するマクロファージ応答を再プログラムし、TNF が誘導する IRF1-IFN β -IFN 刺激遺伝子軸の抑制を含む IRF8 の分解および B-Myb 誘導は、新規の非標準的な破骨細胞形成プログラムを誘導することを示した。最後に、関節リウマチの病態における TGF β レベルの上昇および破骨細胞活性が関連することを実証した。今後、TGF β /TNF 駆動の炎症性破骨細胞形成プログラムの特定により、炎症性骨溶解の選択的治療法の開発を期待したい。



2022 年 9 月 21 日 西田 大輔 抄読

HIF-1 α Stabilization Boosts Pulp Regeneration by Modulating Cell Metabolism

Y Han, M Koohi-Moghadam, Q Chen, L Zhang, H Chopra, J Zhang, W L Dissanayaka.

J Dent Res. 101:1214-1226, 2022

HIF-1 α の安定化は、細胞代謝を調節することによって歯髄再生を促進する

幹細胞治療は、歯髄再生における有望な戦略だが、虚血性微小環境に起因する生体内移植後の低い細胞生存率は、臨床応用にとって重大な課題である。ヒト脱落乳歯歯髄幹細胞 (SHED) は、広く使用されている骨髄幹細胞よりも強力な増殖能力とパラクリン効果を持ち、生体内で象牙芽細胞、血管、神経を含む歯髄組織の再生に寄与することが報告されている。他方で低酸素誘導性因子 (hypoxia-inducible factor: HIF) は、細胞代謝、アポトーシスおよび血管新生を制御するさまざまな標的遺伝子の発現を調節し、低酸素環境への適応を図る。今回の論文では、HIF の分解に関わる酵素である prolyl hydroxylase domain-containing protein 2 (PHD2) をノックダウンすることにより HIF-1 α を安定化させた SHED を用いて歯髄再生誘導時の影響を確認している。PHD2 をノックダウンさせた SHED を注入したハイドロゲルをヒトの歯に入れ、免疫不全マウスに移植し歯髄再生を誘導したところ、管新生を伴う歯髄様組織形成、象牙質形成が促進した。また、SHED における HIF-1 α の安定化は、アポトーシスの阻害を通じて細胞の生存に寄与することが確認された。さらに HIF-1 α を安定化させた SHED では解糖系酵素の発現が増加していた。そこで筆者らは RNA-seq データのネットワーク分析により、細胞の生存と解糖シフト、および HIF-1 α シグナル伝達に関連している遺伝子として Smad7 を同定した。HIF-1 α 安定化 SHED における細胞生存・増殖、アポトーシス耐性および解糖系酵素発現の増加が、Smad7 ノックダウンでキャンセルされることが確認された。このことから、HIF-1 α は Smad7 を介した細胞代謝を通じて歯髄再生を促進することが示唆された。以上のことから、HIF-1 α の安定化は、さまざまな標的遺伝子やシグナル伝達経路の調節を通じて SHED の細胞生存を向上させることで歯髄再生を促進し、幹細胞治療に有効的であることが示された。

2022 年 9 月 28 日 中村 浩彰 抄読

Spatiotemporal transcriptomic atlas of mouse organogenesis using DNA nanoball-patterned arrays

A Chen, S Liao, M Cheng et al.

Cell. 185:1777–1792, 2022

ナノ粒子 DNA アレイを用いたマウス器官形成における時間空間的遺伝子発現アトラス

近年、シングルセル RNA 解析 (scRNA-seq) や single-cell assay for transposase accessible chromatin sequencing (scATAC-seq) などの解析が行われているが、これらの手法の問題点として、空間的な情報は失われてしまうことが挙げられる。本論文はバーコードを含んだ DNA nanoball-patterned array と in situ RNA capture を組み合わせて、凍結切片から空間的位置情報と高解像度の遺伝子発現情報を含んだ Stereo-seq (spatial enhanced resolution omics –sequencing) 法を開発し、マウス器官形成トランスクリプトームアトラス (MOTA: mouse organogenesis transcriptomic atlas) を作成したことを報告したものである。本手法は、これまでに報告されてきた類似の方法と比較して、スポットサイズ、分解能、得られる遺伝子発現数などの点において優れている。遺伝子プロファイルは解剖学的な臓器パターンと一致しており、リクラスタリングすることにより、臓器を構成する細胞の遺伝子発現パターンも明らかにできる。また、各臓器に特異的な転写調節遺伝子群のパターンも位置情報とともに解析でき、脳の発生過程においても、GABA ニューロンの migration、神経芽細胞とグリア前駆細胞への分化過程を制御する遺伝子群についても検索できる。さらに、遺伝疾患と関連する遺伝子群の発現パターンを比較することにより、メインの責任遺伝子と関連する遺伝子の両方から遺伝子疾患を検討でき、遺伝子疾患の発症メカニズムの解析にも有用である。論文に示されている画像は、単なる組織像のようにも見えるが、遺伝子発現プロファイルをマッピングしたものであり、そこには膨大な情報が含まれている。本手法は得られた情報をもとに、様々な角度から解析を行えるものであるが、その利点を最大限に発揮するためには、研究者に十分な解剖学的・細胞生物学的知識が求められる。

2022 年 9 月 28 日 山下 照仁 抄読

Experimenters' sex modulates mouse behaviors and neural responses to ketamine via corticotropin releasing factor.

P Georgiou, P Zanos, TM Mou, X An, DM Gerhard, DI Dryanovski, LE Potter, JN Highland, CE Jenne, BW Stewart, KJ Pultorak, P Yuan, CF Powels, J Lovett, EFR Pereira, SM Clark, LH Tonelli, R Moaddel, CA Zarate, RS Duman, SM Thompson, TD Gould TD.

Nat Neurosci. 25:1191-1200, 2022

実験者の性別は、コルチコトロピン放出因子を介してマウスの行動とケタミンに対する神経応答を調節する

著者らは、速効性抗うつ薬ケタミンおよびその生理活性代謝物 2R,6R-ヒドロキシノルケタミンの投与後に、実験者の性別がマウスの行動および反応に影響を与えることを示した。マウスは、男性実験者の匂いに対する嫌悪、女性実験者の匂いに対する嗜好をそれぞれ示した。さらに、男性実験者に扱われるとストレス感受性が上昇することがわかった。このヒトの匂いに対する嫌悪とストレス感受性は、海馬 CA1 領域に投射している嗅内皮質のコルチコトロピン放出因子(corticotropin-releasing factor: CRF)ニューロンの活性化によって媒介されていた。ケタミン投与前に男性実験者の匂いに暴露すると、CA1 投射の内嗅皮質 CRF ニューロンが活性化し、この CRF 経路の活性化がケタミンの in vivo および in vitro の抗うつ様作用を調節することが明らかになった。本研究は、性別(とそれに伴う匂い)の違いがもたらす、生物学的・薬理的なメカニズムを明らかにした。ヒト実験者の性別の具体的かつ定量的な寄与を考慮することにより、マウス等を用いた研究結果間の再現性を高めることができるだろう。

2022 年 10 月 5 日 中道 裕子 抄読

A cholinergic neuroskeletal interface promotes bone formation during postnatal growth and exercise

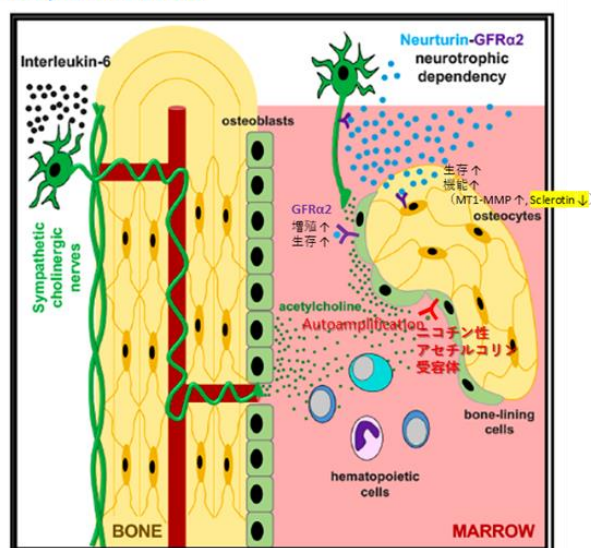
S Gadowski, C Fielding, A García-García, C Korn, C Kapeni, S Ashraf, J Villadiego, R D Toro, O Domingues, J N Skepper, T Michel, J Zimmer, R Sendtner, S Dillon, K E S Poole, G Holdsworth, M Sendtner, J J Toledo-Aral, C D Bari, A W McCaskie, P G Robey, S Méndez-Ferrer.

Cell Stem Cell. 29:528-544, 2022

コリン作動性の神経-骨格相互作用面は成長期とエクササイズにおける骨形成を促進する

自律神経系は、恒常性プロセスとストレス応答のマスターレギュレーターである。交感神経ノルアドレナリン作動性神経線維は骨量を減少させることが知られるが、骨におけるコリン作動性シグナル伝達の役割はほとんど知られていない。本論文では、著者らは、生後早期に、交感神経線維のサブセットは、骨に接触する時にインターロイキン-6 (IL-6)の刺激を受けてコリン作動性へとスイッチングすることを述べている。このようにして形成されたコリン作動性交感神経繊維と骨に包埋された骨細胞との間には、リガンドであるニュールツリン (NRTN) と GDNF ファミリー受容体 $\alpha 2$ (GFR $\alpha 2$) を介する神経栄養依存性が確立されており、骨細胞は生存と骨細胞同士の接続のためにコリン作動性神経支配を必要とする。骨表面に張り付いている (Bone-lining) 骨前駆細胞は、コリン作動性シグナルを増幅し骨髓 (BM) へと伝播する。適度な運動は、IL-6 に依存したコリン作動性交感神経線維の増大を部分的に介して、海綿骨を増加させる。結果として、コリン作動性骨格神経支配の喪失は、骨細胞の生存と機能を低下させ、骨減少症と適度な運動への骨格の適応障害を引き起こすことがわかった。これらの結果は、骨同化効果を介した骨格形成と骨格代謝回転を調節するコリン作動性神経—骨細胞相互作用面の存在を明らかにした。

Graphical abstract



2022 年 10 月 5 日 平賀 徹 抄読

Pathobiont-responsive Th17 cells in gut-mouth axis provoke inflammatory oral disease and are modulated by intestinal microbiome.

J Nagao, S Kishikawa, H Tanaka, K Toyonaga, Y Narita, K Negoro-Yasumatsu, S Tasaki, K Arita-Morioka, J Nakayama, Y Tanaka.

Cell Rep. 40: 111314, 2022

腸管-口軸における病原性応答性 Th17 細胞は炎症性口腔疾患を誘発し腸内細菌叢によって調節される

口腔内病原体に対する Th17 細胞を介した宿主免疫応答は、歯周炎発症の重要なメディエーターである。しかし、歯周炎発症時に Th17 型免疫応答がどこで、どのように誘導されるかはよくわかっていない。我々は、口腔病原体 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) の腸管内移行が、Th17 細胞の分化を促進し、口腔病原体誘発性歯周炎を悪化させることを明らかにした。口腔病原体反応性 Th17 細胞は、パイエル板で分化し、末梢免疫組織で全身に転移している。また、口腔内感染に伴い、口腔内に移動・集積することができる。口腔内の病原体反応性 Th17 細胞を介した歯周炎の発症は、腸内細菌叢によって制御されており、抗生物質による腸内細菌叢組成の変化が歯周炎の発症に影響を与えることが明らかとなった。本研究により、腸管-口軸に存在する病原体反応性 Th17 細胞と腸内マイクロバイオーームが連携して、歯周炎を含む炎症性口腔疾患を誘発することが明らかになった。

2022 年 10 月 12 日 吉田 明弘 抄読

Targeting the succinate receptor effectively inhibits periodontitis.

Y Guo, F Xu, S C Thomas, Y Zhang, B Paul, S Sakilam, S Chae, P Li, C Almeter, A R Kamer, P Arora, D T Graves, D Saxena, X Li.

Cell Rep. 40:111389, 2022

コハク酸受容体を標的とした治療は効果的に歯周炎を阻害する。

歯周病 (PD) は、ヒトで最も一般的な炎症性疾患の 1 つであり、炎症と骨量減少を刺激する口腔微生物のディスバイオーシスによって開始される。本研究では、重度の PD 患者の歯肉縁下プラークにおけるコハク酸の異常な上昇を報告する。コハク酸はコハク酸受容体-1 (SUCNR1) を活性化し、炎症を刺激する。ヒトおよびマウスの歯周組織で SUCNR1 の発現を検出し、コハク酸が SUCNR1 を活性化して炎症反応を介して歯周炎を加速させるという仮説を立てた。外因性コハク酸の投与は歯周病を増強したが、SUCNR1 ノックアウトマウスは、歯周炎の 2 つの異なるモデルにおいて、炎症、口腔内細菌叢症、およびその後の歯周骨喪失の影響を受けなかった。治療研究では、SUCNR1 アンタゴニストが *in vitro* で炎症性のイベントと破骨細胞形成を抑制し、*in vivo* で歯周骨損失を減少させることが実証された。我々の研究は、歯周炎の病因に対するコハク酸塩の影響を明らかにし、この疾患の局所治療を提供する。

2022 年 10 月 12 日 上原 俊介 抄読

Microbiota imbalance induced by dietary sugar disrupts immune-mediated protection from metabolic syndrome.

Y Kawano, M Edwards, Y Huang, A M Bilate, L P Araujo, T Tanoue, K Atarashi, M S Ladinsky, S L Reiner, H H Wang, D Mucida, I I Ivanov.

Cell. 185:3501-3519, 2022

食事の砂糖により誘導される細菌叢の不均衡は免疫が媒介するメタボリックシンドロームからの保護を破壊する

腸内微生物がメタボリック シンドロームをどのように調節するかは、完全には理解されていない。我々は、腸内微生物叢(Segmented filamentous bacteria:SFB 分節糸状菌類)が共生特異的な Th17 細胞を誘導することにより、肥満、メタボリック シンドローム、および糖尿病前症の表現型の発症を防ぐことを示す。高脂肪、高糖の食事は、Th17 を誘導する微生物を枯渇させることによって代謝性疾患を促進し、共生 Th17 細胞の回復は保護を修復した。微生物叢によって誘導された Th17 細胞は、IL-17 依存的に腸上皮全体の脂質吸収を調節することによって保護を提供した。保護的な Th17 細胞の食事による損失は、砂糖の存在によって媒介された。高脂肪食から砂糖を排除すると、共生特異的な Th17 細胞に依存する方法で、マウスが肥満やメタボリックシンドロームから保護された。砂糖及び 3 型自然リンパ球(ILC)3 は、Th17 を誘導する微生物叢に取って代わる *Faecalibaculum rodentium* の成長を促進した。これらの結果は、メタボリック シンドロームのリスクをもたらす食事と微生物叢の要因を定義する。それらはまた、食事の砂糖の免疫病原性の微生物叢依存的なメカニズムを定義し、代謝障害の調節における食事、微生物叢、および腸管免疫の間の精巧な相互作用を強調する。

2022 年 10 月 19 日 岩本 莉奈 抄読

Endothelial progeria induces adipose tissue senescence and impairs insulin sensitivity through senescence associated secretory phenotype

A J Barinda, K Ikeda, D B Nugroho, D A Wardhana, N Sasaki, S Honda, R Urata, S Matoba, K Hirata, N Emoto.

Nat Commun. 11:481, 2020

内皮性早老症は脂肪組織の老化を誘導して老化関連分泌形質 (SASP)を介してインスリン感受性を障害する

血管の老化は加齢に関連する臓器機能の低下において重要な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、血管の老化が加齢性疾患と因果関係があるかどうかは未だに未解明のままである。ここでは血管内皮細胞 (EC)老化は老化関連分泌形質を介して代謝疾患を誘導することを示す。老化 EC 由来の Senescence-messaging secretomes (SMS)は、脂肪細胞において老化のような状態を誘導し、insulin receptor substrate-1 を減少させた。Tie2 プロモーター制御下でテロメア反復結合因子 2 (TRF2)のドミナントネガティブフォームを過剰発現する EC 特異的早老マウスを作出した。EC 特異的早老は、正常な固形試料を摂取している間でさえ、脂肪組織の機能不全に関連してマウスの全身代謝の健康損なった。特に、パラバイオシスによる EC 特異的早老マウスとの共有循環は、代謝障害を野生型レシピエントマウスに十分に伝達した。私たちのデータは EC 老化が全身代謝の健康を損ねる直接的な証拠を提供し、したがって EC 老化を加齢に伴う代謝性疾患の本質のリスクとして確立する。

2022 年 10 月 26 日 堀部 寛治 抄読

Nanoparticulate cell-free DNA scavenger for treating inflammatory bone loss in periodontitis

H Huang, W Pan, Y Wang, H Sung Kim, D Shao, B Huang, T-C Ho, Y-H Lao, C Hoon Quek, J Shi, Q Chen, B Shi, S Zhang, L Zhao, K W Leong.

Nat Commun. 13:5925, 2022

歯周炎による炎症性骨吸収への無細胞性 DNA 除去ナノ粒子を用いた処置

歯周炎は、炎症性骨吸収の代表的な疾患であり、全身疾患のリスク要因でもある。歯周炎の病態には炎症の調節異常が関わっており、歯周炎を治療するための新しい治療戦略の標的となる。筆者らは患者からのサンプルより無細胞 DNA (cfDNA) レベルと歯周炎の相関関係を確認した後、cfDNA を除去するアプローチが歯周炎治療に有益であると仮説し、検証した。セレン添加ハイドロキシアパタイトナノ粒子 (SeHAN) を陽イオン性ポリアミドアミンデンドリマー (PAMAM-G3) でコーティングすることにより、歯周炎に特異的な cfDNA 除去ナノ粒子、すなわち G3@SeHAN を作成した。G3@SeHAN の活性と溶性 PAMAM-G3 ポリマーの活性を比較している。G3@SeHANS と PAMAM-G3 はともに、cfDNA を消去することにより in vitro で歯周炎関連の炎症が抑制され、絹糸結紮による歯周炎モデルマウスでも炎症性骨量の減少が緩和された。また、G3@SeHAN は、歯周炎環境における単核食細胞系を制御し、M1 マクロファージ表現型よりも M2 マクロファージ表現型を促進した。G3@SeHAN は、PAMAM-G3 よりも高い治療効果を示し、in vivo での炎症と歯槽骨の減少を抑制した。これらの結果は、歯周炎における cfDNA の重要性和、ハイドロキシアパタイトベースの cfDNA 除去ナノ粒子を用いた歯周炎改善の可能性を示している。

2022 年 10 月 26 日 石田 昌義 抄読

Characterization of cellular senescence in aging skeletal muscle

X Zhang, L Habiballa, Z Aversa, Y E Ng, A E Sakamoto, D A Englund, V M Pearsall, T A White, M M Robinson, D A Rivas, Su Dasari, A J Hruby, A B Lagnado, S K Jachim, A Granic, A A Sayer, D Jurk, I R Lanza, S Khosla, R A Fielding, K S Nair, M J Schafer, J F Passos, N K LeBrasseur.

Nat Aging. 2:601-615, 2022

加齢骨格筋における細胞老化の特性評価

老化は、加齢に伴う様々な病態に関与する細胞運命の一つである。骨格筋は加齢に伴い大きく変化するが、その構成細胞が老化しやすいかどうかは、これまで方法論的に検討されてこなかった。本発表では、若年および老齢マウスの SkM について、単一細胞およびバルク RNA 配列解析と相補的イメージング法を用いて、老齢線維脂肪形成前駆細胞の亜集団が p16Ink4a および複数の老化関連遺伝子を高発現し、同時に DNA 損傷とクロマチン再組織化を示すことを明らかにしました。また、単離された筋繊維の解析により、老齢細胞のサブセットにおいて、p21Cip1 が支配する老化の表現型が明らかにされた。老齢マウスに老化治療薬を投与すると、加齢に伴う分子的・形態的变化が抑制され、SkM の強度が改善された。最後に、老化の表現型は高齢者の SkM に保存されていることを発見した。これらのデータは、細胞老化が SkM の老化の特徴であり、対処可能なメディエーターであることを示す有力な証拠である。

2022 年 11 月 9 日 西田 大輔 抄読

Dynamic changes in O-GlcNAcylation regulate osteoclast differentiation and bone loss via nucleoporin 153

Y-N Li, C-W Chen, T Trinh-Minh, H Zhu, A-E Matei², A-H Györfi, F Kuwert, P Hubel, X Ding, C T Manh, X Xu, C Liebel, V Fedorchenko, R Liang, K Huang, J Pfannstiel, M-C Huang, N-Y Lin, A Ramming, G Schett, J H W Distler.

Bone Res.10:51,2022

O-GlcNAcylation の動的変化は、nucleoporin 153 を介して破骨細胞分化と骨量減少を制御する

骨量は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスによって維持される。しかし、関節リウマチなどの炎症性関節炎では、破骨細胞の分化と活動の増加によりこのバランスが崩れ、進行性の骨量減少が生じる。他方で O-GlcNAc 化は、単一の O-結合型 β -D-N-アセチルグルコサミン (O-GlcNAc) 残基を標的タンパク質のセリンまたはスレオニン残基に結合させる翻訳後修飾であるが、O-GlcNAc 化の骨の恒常性におけるその役割はよくわかっていない。今回の論文では、破骨細胞形成における O-GlcNAc 修飾の役割について解析を行っている。破骨細胞形成初期に O-GlcNAc が一過性に増加し、炎症時にはさらに上昇することが確認された。従って O-GlcNAc の動的変化が、破骨細胞形成に関与することが示唆された。そして、O-GlcNAc の抑制により破骨細胞形成が低下し、破骨細胞形成後期における O-GlcNAc の増加(一過性 O-GlcNAc 増加の継続)は破骨細胞形成を抑制することも確認された。このことから破骨細胞形成における O-GlcNAc の調節は厳格に制御されており、破骨細胞形成の段階の違いで O-GlcNAc の効果が違うことが明らかになった。破骨細胞形成における O-GlcNAc の標的タンパク質の探索も行い、核膜孔複合体を形成するタンパク質であり、種々のタンパク質の核内への移動を調節する Nucleoporin 153 を同定した。また Nucleoporin 153 と相互作用する遺伝子を検索したところ、細胞周期、細胞増殖、分化、アポトーシスなどを調節する転写因子である MYC を同定した。破骨細胞の形成には MYC が必要であることが報告されている。以上のことから、破骨細胞形成における O-GlcNAc の役割をとして、Nucleoporin 153 の O-GlcNAc 修飾が、MYC の核移行を調節することで破骨細胞形成を促進することが示唆された。

2022 年 11 月 16 日 中村浩彰 抄読

Understanding the development of oral epithelial organs through single cell transcriptomic analysis

Q Ye, A Bhojwani, J K Hu.

Development. 149:dev200539, 2022

scRNA-seq 解析により口腔上皮由来器官の発生を把握する

頭蓋顔面発生において、口腔上皮から歯のエナメル質、唾液腺、味蕾などが形成される。しかし、口腔上皮がどのようにパターン化され、各器官が形成されていくかについてはわかっていない。著者らは、胎生 12.0 日で口腔上皮が各器官に方向づけられることから、この時期の口腔粘膜上皮を用いて、シングルセル RNA 解析 (scRNA-seq) を行い、15 クラスターに分類した。また、各クラスターの局在を whole tissue in situ hybridization により前方部、歯の領域、後方部にわけて検討し、RNA velocity 解析により、前方部と後方部ができていくことにより、歯の領域が限局されていくというモデルを提案している。さらに、gene regulatory network 解析により、各領域に特異的な転写調節因子とその下流で発現調節されている遺伝子群との関連も明らかにしている。これらのデータから、歯原性上皮に特異的に発現している Ntrk2 を見だし、そのアンタゴニスト投与により BDNF-NTRK2 シグナルが歯原性上皮の増殖を制御することを示している。scRNA-seq では空間的な情報は失われてしまうが、著者らは in situ hybridization 法により空間的位置情報を検討することにより、scRNA-seq の欠点を補っている。口腔粘膜上皮のみの解析であるため、上皮間葉相互作用については言及していないが、gene regulatory network 結果は口腔粘膜上皮由来する器官発生の研究に有用な情報を提供すると思われる。

2022 年 11 月 16 日 中道 裕子 抄読

Lipolysis of bone marrow adipocytes is required to fuel bone and the marrow niche during energy deficits

Z Li, E Bowers, J Zhu, H Yu, J Hardij, D P Bagchi, H Mori, K T Lewis, K Granger, R L Schill, S M Romanelli, S Abrishami, K D Hankenson, K Singer, C J Rosen, O A MacDougald.

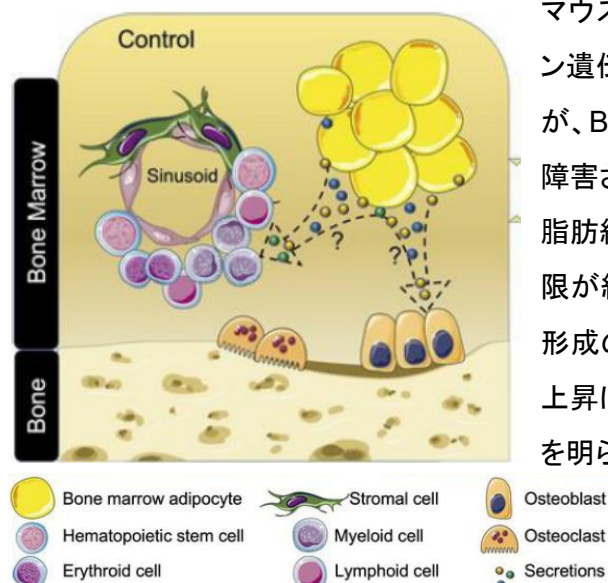
Elife. 11:e78496, 2022

骨髄脂肪細胞の脂肪分解は、エネルギー不足時の骨と骨髄ニッチへの燃料供給に必要である

骨髄脂肪細胞 (BMAAd) の骨恒常性維持における脂肪分解の役割を調べるため、脂肪トリグリセリドリパーゼ (ATGL, Pnpla2 遺伝子) をノックアウトした BMAAd 特異的 Cre マウスを作製した。BMAAd-Pnpla2^{-/-}マウスでは、BMAAd の脂肪分解が阻害され、BMAAd のサイズと数がベースラインで増加していた。マウスを自由摂食で飼育した場合、BMAAd 内の脂質貯蔵からのエネルギーはほとんど消費されないが、BMAAd における脂肪分解は、カロリー制限下においてのみ骨髄形成と骨量を維持するために必要であった。BMAAd 特異的 Pnpla2 欠損♂マウスは、カロリー制限による海綿骨量の減少が、Control♂マウスより大きかった。これは、Control

マウスではカロリー制限により骨芽細胞のコラーゲン遺伝子発現上昇と類骨合成の上昇が認められるが、BMAAd 特異的 Pnpla2 欠損ではこれらの上昇が障害されていることが原因であると考えられる。骨髄脂肪組織の RNA シーケンシング解析は、カロリー制限が細胞外マトリックス構成に関わる遺伝子と骨格形成の遺伝子発現の劇的上昇をもたらし、これらの上昇には BMAAd からのエネルギーが必要であることを明らかにした。さらに、BMAAd 由来のエネルギー供

給は、損傷時の骨再生や寒冷暴露時の骨量維持にも必要であることも明らかにした。



(同じグループによる JCI insight 2022 論文 graphical abstract を改変)

2022 年 11 月 30 日 山下 照仁 抄読

WNK kinases sense molecular crowding and rescue cell volume via phase separation.

C R Boyd-Shiwarski, D J Shiwarski, S E Griffiths, R T Beacham, L Norrell, D E Morrison J Wang, J Mann, W Tennant, E N Anderson, J Franks, M Calderon, K A Connolly, M Umar Cheema, C J Weaver, L J Nkashama, C C Weckerly, K E Querry, U B Pandey, C J Donnelly, D Sun, A R Rodan, A R Subramanya.

Cell 185:4488-4506, 2022

WNK キナーゼは分子の凝集度を感知し、相分離を介して細胞体積を回復する

高浸透圧下で脱水し収縮してしまった細胞は、生き残るために体積を回復させる必要がある。このプロセスには、WNK キナーゼによるカチオン-クロライド共輸送体 SLC12 のリン酸化依存的な制御が必要であるが、これらのキナーゼが細胞の収縮によってどのように活性化されるかはまだわかっていない。細胞が高浸透圧状態にさらされると、数秒以内に WNK1 が膜構造を持たない凝縮体に濃縮され、リン酸化依存性のシグナルが開始された。さらに、SLC12 共輸送体を介してカチオンイオン流入が起こり、細胞の体積が回復した。効率的な相分離と体積回復に必要な WNK1 の凝縮体の形成には、機能を持たない C 末端領域を必要とした。この領域は進化的に良く保存されていた。無秩序に凝集した相挙動は生理的な浸透圧の変動範囲で起こり、生体内では細胞の大きさの変化よりもむしろ分子の凝集によって活性化された。さらに、イオン濃度が抑えられた環境下でも、凝縮体を介したシグナル増幅によりキナーゼ活性が発揮され細胞の体積回復が可能であった。以上の結果より、WNK キナーゼは生理的な分子凝集センサーであり、相分離することで細胞の体積を回復させる。

2022 年 12 月 7 日 平賀 徹 抄読

Bone marrow and periosteal skeletal stem/ progenitor cells make distinct contributions to bone maintenance and repair.

E C Jeffery, T L A Mann, J A Pool, Z Zhao, S J Morrison.

Cell Stem Cell. 29: 1547-1561, 2022

骨髄と骨膜の骨格幹・前駆細胞は骨の維持・修復に異なる寄与をしている

骨生物学における基本的な問題は、骨髄と骨膜の骨格幹・前駆細胞(SSC)の骨修復への貢献度に関するものである。我々は、成体骨髄の SSC は Leprcre と Adiponectin-cre/creER の発現に基づいて同定でき、成体骨膜の SSC は Gli1creERT2 の発現に基づいて同定できることを見いだした。定常状態では、新生骨は主に骨髄の SSCs から生じた。骨損傷後、両方の SSC 集団が増殖し始めたが、骨修復への貢献度は全く異なっていた。ドリルによる損傷は、主に LepR+/Adiponectin+ 骨髄 SSCs によって修復された。逆に、両皮質骨折は、LepR+/Adiponectin+ 骨髄細胞が骨折部位に一過性に海綿骨を形成したものの、主に Gli1+ 骨膜 SSCs によって修復された。また、Gli1+ 骨膜細胞は、造血ニッチ因子を発現する LepR+ 骨髄間質細胞を骨折部位で再生させた。このように、異なる骨損傷は異なる SSCs によって修復され、非安定化骨折後には骨膜細胞が骨と骨髄間質を再生することがわかった。

2022 年 12 月 14 日 吉田 明弘 抄読

Gut bacteria alleviate smoking-related NASH by degrading gut nicotine.

B Chen, L Sun, G Zeng, Z Shen, K Wang, L Yin, F Xu, P Wang, Y Ding, Q Nie, Q Wu, Z Zhang, J Xia, J Lin, Y Luo, J Cai, K W Krausz, R Zheng, Y Xue, M-H Zheng, Y Li, C Yu, F J Gonzalez, C Jiang.

Nature. 610:562-568, 2022

腸内細菌は腸内ニコチンを分解することで喫煙関連の NASH を緩和する

喫煙は、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) と正の相関があるが、この関連のメカニズムは不明である。ここでは、喫煙中にニコチンが腸に蓄積し、腸の AMPK α を活性化することを報告する。腸内細菌 *Bacteroides xylanisolvens* が効果的なニコチン分解剤であることを確認した。*B. xylanisolvens* の定着は、ニコチン曝露マウスの腸内ニコチン濃度を低下させ、ニコチンによって悪化した NAFLD の進行を改善する。メカニズム的に、AMPK α はスフィンゴミエリン ホスホジエステラーゼ 3 (SMPD3) のリン酸化を促進し、後者を安定化させ、腸のセラミド形成を増加させる。これは、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) への NAFLD の進行に寄与する。この結果は、NAFLD の進行における腸内ニコチン蓄積の役割を確立し、ニコチンを代謝する能力を持つヒト腸内の常在性細菌を明らかにする。これらの結果は、喫煙によって悪化した NAFLD の進行を抑える可能性のあるルートを示唆している。

022 年 12 月 14 日 上原 俊介 抄読

Osteoblast/osteocyte-derived interleukin-11 regulates osteogenesis and systemic adipogenesis.

B Dong, M Hiasa, Y Higa, Y Ohnishi, I Endo, T Kondo, Y Takashi, M Tsoumpra, R Kainuma, S Sawatsubashi, H Kiyonari, G Shioi, H Sakaue, T Nakashima, S Kato, M Abe, S Fukumoto, T Matsumoto.

Nat Commun. 13:7194, 2022

骨芽細胞/骨細胞由来の IL-11 が骨形成と脂肪形成を制御する

運動は、骨への機械的負荷をもたらす、脂肪組織でのエネルギー消費を刺激する。それゆえ、骨は、機械的負荷に反応して脂肪組織に伝達するための因子を分泌するようである。インターロイキン(Interleukin; IL)-11 は、骨に発現することが知られており、機械的負荷により発現が増加、骨形成を増幅し、脂肪形成を抑制する。本論文で、全身的な IL-11 欠損(IL-11^{-/-})が、骨量減少、機械的負荷に応答した骨形成の抑制、Wnt 阻害因子の発現増加及び Wnt シグナルの阻害をもたらすことを示す。同時に、非荷重による骨吸収の増加は、影響されなかった。予期しなかったことに、IL-11^{-/-}マウスは、全身的な脂肪増加とグルコース不耐性を示す。Osteocalcin-Cre;IL-11^{fl/fl} マウスにおける骨芽細胞/骨細胞-特異的 IL-11 欠損は、血清 IL-11 の減少、機械的負荷存在下での鈍い骨形成及び、全身的な脂肪増加という IL-11^{-/-}マウスと類似した形質を持つ。Adiponectin-Cre;IL-11^{fl/fl} マウスにおける脂肪細胞-特異的 IL-11 欠損は、それらの異常を示さなかった。我々は、骨芽細胞/骨細胞由来 IL-11 が機械的負荷に応答した骨形成と全身の肥満の両者を制御するという骨粗鬆症とメタボリックシンドロームの理解に重要な洞察を実証する。

2022 年 12 月 21 日 堀部 寛治 抄読

Periodontal ligaments enhance neurite outgrowth in trigeminal ganglion neurons through Wnt5a production induced by mechanical stimulation

K Takahashi, T Yoshida, M Wakamori.

Am J Physiol Cell Physiol. 323: C1704-C1719, 2022

歯根膜は機械的刺激による Wnt5a 産生を介して三叉神経節ニューロンの神経突起伸長を促進する

環境変化を感知するために末梢感覚神経の維持は必須である。重力、床反力、咬合力など日常的な生理的機械刺激は、直接的あるいは間接的に神経の恒常性に影響を与える。軸索膜の直接的な伸張は、機械刺激感受性チャネルの活性化を介して軸索の伸長を促進するが、その間接的なメカニズムはまだ解明されていない。本研究では、機械的刺激を受けたラット歯根膜(rPDL)細胞から放出される Wnt5a を手掛かりに、間接的な経路を明らかにした。qRT-PCR および ELISA により、機械的刺激を受けた rPDL 細胞は Ca^{2+} -依存的に Wnt5a 発現レベルおよび Wnt5a タンパク質を増加させることがわかった。PI3K 阻害剤(LY294002)および MEK1/2 阻害剤(U0126)は、それぞれ Akt/PKB および ERK1/2 のリン酸化を抑制し、結果として Wnt5a の発現増加を消失させることがウェスタンブロットにより明らかとなった。同様に、FAK 阻害剤である PF573228 は、Akt および ERK1/2 のリン酸化と Wnt5a の発現を抑制した。重要なことは、伸展した PDL 細胞の培養液は、PDL へと伸びる三叉神経節ニューロンの神経突起の伸長、出芽、分枝を促進したことである。さらに、抗 Wnt5a 抗体(Wnt5a 活性を中和)、AP7677a(抗 Ryk 抗体、Ryk 受容体活性を阻害)、strictinin(Ror1 阻害剤)で処理すると、このニューロンの形態変化は抑制された。これらの結果から、機械的刺激に応答して結合組織から放出される Wnt5a が、末梢神経の伸長を促進する間接的なメカニズムが明らかになった。本研究は、末梢結合組織が末梢神経のホメオスタシスを制御していること、そして Wnt5a シグナルが末梢神経障害の治療のターゲットになり得ることを示唆している。

2023 年 1 月 11 日 岩本 莉奈 抄読

Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes

T-W Wang, Y Johmura, N Suzuki, S Omori, T Migita, K Yamaguchi, S Hatakeyama, S Yamazaki, E Shimizu, S Imoto, Y Furukawa, A Yoshimura, M Nakanishi.

Nature. 611:358-364, 2022

PD-L1-PD-1 阻害は老化監視及び老化表現型を改善する

老化細胞の蓄積は老化関連炎症の主な原因であり、様々な老化関連疾患の素因となる。しかしながら、老化細胞蓄積の根底にある分子基盤及び加齢プロセスを改善するための標的としての可能性についてはほとんど知られていない。ここで私達は老化細胞が immune checkpoint protein programmed death-ligand1 (PD-L1)を不均一に発現し、生体内で PD-L1+老化細胞が加齢に伴い蓄積することを示した。PD-L1-細胞は T 細胞の監視に敏感である一方で、PD-L1+細胞は老化関連分泌表現型 (SASP)存在下でさえ抵抗性がある。生体内での p16+細胞のシングルセル解析は PD-L1 発現がより高い SASP 発現と相関していることを明らかにした。これと一致して、自然に老化したマウス又は、正常肝臓のマウス又は、誘導された非アルコール性の脂肪性肝炎のマウスモデルに対する programmed cell death protein1 (PD-1)抗体の投与は、生体内での総 p16+細胞数と活性化 CD8+T 細胞依存的な PD-L1+集団を減少させ、様々な老化関連表現型が改善した。これらの結果は PD-L1 の不均一な発現は、加齢に伴う老化細胞の蓄積及び炎症において重要な役割を果たしており、免疫チェックポイント阻害による PD-L1+老化細胞の除去は、アンチエイジング治療に対する有望な戦略となる可能性がある。

2023 年 1 月 11 日 小出 雅則 抄読

ETS1 governs pathological tissue-remodeling programs in disease-associated fibroblasts

M Yan, N Komatsu, R Muro, N C-N Huynh, Y Tomofuji, Y Okada, H I Suzuki, H Takaba, R Kitazawa, S Kitazawa, W Pluemsakunthai, Y Mitsui, T Satoh, T Okamura, T Nitta, S-H Im, C J Kim, G Kollias, S Tanaka, K Okamoto, M Tsukasaki, H Takayanagi.

Nat Immunol. 23:1330-1341, 2022

ETS1 は疾患関連線維芽細胞における病的組織再形成プログラムを支配している

線維芽細胞は構成細胞であり恒常性維持機能を発揮する、一方、疾患発症の原動力にもなる。シングルセル解析により、自己免疫性関節炎、癌、炎症性大腸炎を含む複数の疾患における病原性線維芽細胞の共通特性が示された。しかし、疾患関連線維芽細胞の表現型の分子メカニズムは、ほとんど解明されていない。著者らは、ETS1 が線維芽細胞の病的な組織再形成プログラムを制御する転写因子であることを示した。関節炎では、ETS1 が破骨細胞分化因子 RANKL や MMPs を制御することで、組織破壊的な線維芽細胞への偏向を促すことを示した。線維芽細胞特異的な ETS1 欠損は、炎症に影響を与えることなく、関節炎での骨および軟骨の損傷を改善した。組織横断的な線維芽細胞データ解析により、ETS1 の発現は大腸炎や癌における病原性線維芽細胞の表現型とも関連することが示唆された。つまり、線維芽細胞における ETS1 を中心とした転写機構は、関節リウマチ発症に大きく寄与しており、複数の疾患において線維芽細胞の病原性を制御する共通のメカニズムである可能性が示された。今後、ETS1 誘導性の組織破壊的線維芽細胞が歯周病においてどのような役割を示すのか解明を期待したい。

2023 年 1 月 18 日 石田 昌義 抄読

Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B regulates lysosomal integrity and lifespan of senescent cells.

M Suda, I Shimizu, G Katsuumi, C L Hsiao, Y Yoshida, N Matsumoto, Y Yoshida, A Katayama, J Wada, M Seki, Y Suzuki, S Okuda, K Ozaki, M Nakanishi-Matsui, T Minamino.

Sci Rep. 12, 6522, 2022.

糖タンパク質である非転移性黒色腫タンパク質 B は、ライソゾームの完全性と老化細胞の寿命を制御している。

老化細胞の蓄積は、加齢に伴う疾患において病的な役割を担っていることが報告されている。最近、老化細胞の除去(senolysis)は、発がん率を上昇させることなく、病的な老化の表現型を可逆的に改善することが報告された。我々は以前、ヒト血管内皮細胞の老化細胞に特異的に発現するセノアンチゲンとして glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B (GPNMB) を同定し、Gpnmb に対するワクチン接種により Gpnmb 陽性老化細胞を排除し、マウスの加齢性病態の改善につながることを実証している。本研究の目的は、GPNMB が老化細胞に関与しているかどうかを明らかにすることであった。我々は、in vitro および in vivo で GPNMB の枯渇および過剰発現の効果を検証することにより、老化細胞における GPNMB の潜在的役割を検討した。ヒト血管内皮細胞から GPNMB を枯渇させると、複製寿命が短くなり、負の細胞周期レギュレーターが発現が増加した。逆に、GPNMB を過剰発現させると、ストレスによる早期の老化から細胞を保護した。Gpnmb の枯渇は、マウスの血管機能障害とアテローム形成を促進したが、一方、過剰発現は、食餌性血管機能障害とアテローム形成を抑制した。GPNMB は細胞老化に伴うリソソームストレスで発現が上昇し、リソソームの完全性を維持するための重要な保護因子であった。GPNMB は老化細胞の生存因子として働くセノアンチゲンであり、GPNMB のようなセノアンチゲンを標的とすることは、老化治療の新規戦略となる可能性が示唆された。

2023 年 1 月 18 日 西田 大輔 抄読

Estrogen-mediated downregulation of HIF-1 α signaling in B lymphocytes influences postmenopausal bone loss

X Meng, Z Lin, S Cao, I Janowska, K Sonomoto, D Andreev, K Katharina, J Wen, K X Knaup, M S Wiesener, G Krönke, M Rizzi, G Schett, A Bozec.

*Bone Res.*10:15, 2022

B リンパ球におけるエストロゲンを介した HIF-1 α シグナルの下方制御は、閉経後の骨量減少に影響を与える

骨組織は、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスにより骨量を維持しているが、女性の場合、閉経に伴いエストロゲン濃度が減少すると骨量の減少を引き起こす。他方で、骨髄には B 細胞と破骨細胞が共局在し、特定の微小環境を形成している。B 細胞が破骨細胞や骨の構造に機能的にどのような影響を与えるかはよくわかっていない。今回の論文では、エストロゲン欠乏(OVX)による骨量減少に対する B 細胞の役割、メカニズムについて解析を行っている。OVX 後の B 細胞で低酸素誘導因子 HIF-1 α の発現が上昇することが確認され、B 細胞特異的 Vhl 欠失(HIF-1 α 過剰発現)マウスでは、破骨細胞の増加により骨量が減少した。そこで OVX により上方制御され、HIF-1 α と結合する遺伝子を探索したところ、破骨細胞誘導因子である RANKL が同定され、HIF-1 α が RANKL プロモーターに直接結合し B 細胞の RANKL 発現を調節することも確認された。次に B 細胞特異的 HIF-1 欠損マウスを解析したところ、OVX による骨量減少が低下し、RANKL の発現も減少していた。このことから B 細胞における HIF-1 α シグナルが、B 細胞由来の RANKL 産生を調節することにより OVX による骨量減少に寄与することが示された。さらに、エストロゲンが HIF-1 α を調節する分子メカニズムの解析を行い、HIF-1 α タンパク質レベルの制御を担っている、熱ショックタンパク質 HSP70 が同定され、B 細胞の HSP70/HIF-1 α 軸は、in vivo で RANKL を介した破骨細胞形成を制御することが明らかになった。。以上のことから、B 細胞における HIF-1 α シグナル伝達は破骨細胞形成の制御に重要であり、HSP70/HIF-1 α 軸は骨粗鬆症の新しい治療標的として機能する可能性が示された。

2023 年 1 月 25 日 中村 浩彰 抄読

Dental niche cells directly contribute to tooth reconstitution and morphogenesis

H Hu, Y Duan, K Wang, H Fu, Y Liao, T Wang, Z Zhang, F Kang, B Zhang, H Zhang, F Huo, Y Yin, G Chen, H Hu, H Cai, W Tian, Z Li.

Cell Rep. 41:111737, 2022

歯乳頭細胞よりも未分化な Dental niche cells が歯の形成に重要な間葉系細胞である

歯は上皮間葉相互作用により発生し、歯胚から採取した上皮細胞と間葉細胞を再構築すると歯の形成が可能である。近年、歯・歯周組織の再生医療の必要性から、歯胚由来で多分化能を有する間葉系幹細胞(SCAP, SHED, DFSC, PDLSC, DPSC など)が分離されてきたが、これらの間葉系幹細胞では歯の形成をサポートすることはできない。本論文は、歯胚の Pitx2 発現上皮細胞が green に、Msx1 発現間葉細胞が red に標識される Pitx2 P2A-copGFP; Msx1 P2A-tdTomato マウスを用いて、歯胚の上皮細胞と間葉細胞の scRNA-seq 解析し、歯の形成を支持する dental niche cells について報告したものである。著者らは、まず Pitx2 P2A-copGFP; Msx1 P2A-tdTomato マウスから E14.5 歯胚由来上皮と間葉細胞を再構築・腎被膜下移植により歯が形成されることを確認した。E12.5, 14.5, 16.5, P1, P7 の歯胚の上皮細胞と間葉細胞を scRNA-seq 解析し、歯の発生過程においてクラスターの構成が変化し、上皮と間葉に発現するシグナル伝達系も変化することを示した。次いで、scRNA-seq 結果をもとに遺伝子発現を免疫染色と RNA-scope で確認し、Msx1+領域には歯乳頭マーカーである Sdc1 (Syndecan1) や Enpp1 (Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1)を発現する領域と発現しない領域が存在することがわかった。Msx1+ Sdc1+ (または Msx1+ Enpp1+)と Msx1+ Sdc1- (または Msx1+ Enpp1-)を FACS で分離して歯胚再構築・腎被膜下移植を行ったところ、歯乳頭マーカーを発現しない細胞が歯の形成が高いことがわかり、この細胞群を dental niche cells と名付けている。さらに、dental niche cells は Sox9 を発現し、Msx1+ Sox9+細胞が遊走して歯乳頭を形成することを細胞系譜解析により明らかにしている。本論文は、歯の発生には歯原性上皮と歯乳頭よりも未分化な Msx1+ Sox9+ dental niche cells との上皮間葉相互作用が重要であることを示唆している。

2023 年 1 月 25 日 中道 裕子 抄読

GATA3 mediates nonclassical β -catenin signaling in skeletal cell fate determination and ectopic chondrogenesis

Maruyama, D Hasegawa, T Valenta, J Haigh, M Bouchard, K Basler, W Hsu.

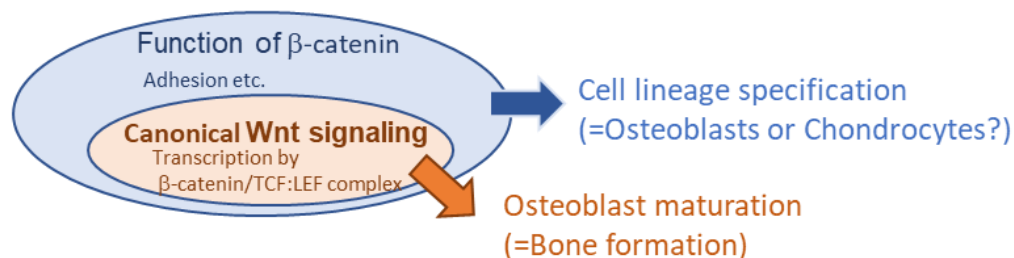
Sci Adv. 8:eadd6172, 20222

転写因子 GATA3 は、非古典的な β -catenin シグナル伝達を中継し、骨格構成細胞の細胞運命決定と異所性軟骨形成を行う

骨格前駆細胞は間葉系に由来し、異なるサブ細胞系譜を生じさせることができる。骨格前駆細胞の細胞系列決定は、様々なシグナル伝達経路によって調節されている。骨格細胞系列決定における Wnt シグナル伝達の重要性は、 β -カテニン欠損マウスの研究により示唆された。 β -カテニンの欠損による異所性の軟骨形成は、骨格細胞の運命を決定するのは古典的 Wnt シグナルであるという長年の確信につながった。しかし、 β -カテニンには他の機能もあるため、骨格形成が古典的 Wnt シグナルのみによって制御されているのかどうかは、いまだ不明である。また、Wnt 分泌制御因子 Gpr177/Wntless の研究は、現在の知見に疑問を投げかけている。本論文は、骨格細胞の運命は β -カテニンによって決定されるが、LEF/TCF の転写には依存しないことを明らかにした。ゲノムおよびバイオインフォマティクス解析により、さらに GATA3 が、LEF/TCF 転写非依存性である Alternative な β カテニンシグナル作用のメディエーターとして同定された。GATA3 単独で異所性軟骨形成を促進するのに十分であり、骨格形成細胞系統決定において非古典的な β カテニンシグナルを媒介する上で、GATA3 は不可欠な役割を果たすことが明らかとなった。



Conclusion



2023 年 1 月 25 日 中村 浩彰 抄読

Dental niche cells directly contribute to tooth reconstitution and morphogenesis

H Hu, Y Duan, K Wang, H Fu, Y Liao, T Wang, Z Zhang, F Kang, B Zhang, H Zhang, F Huo, Y Yin, G Chen, H Hu, H Cai, W Tian, Z Li.

Cell Rep. 41:111737, 2022

歯乳頭細胞よりも未分化な Dental niche cells が歯の形成に重要な間葉系細胞である

歯は上皮間葉相互作用により発生し、歯胚から採取した上皮細胞と間葉細胞を再構築すると歯の形成が可能である。近年、歯・歯周組織の再生医療の必要性から、歯胚由来で多分化能を有する間葉系幹細胞(SCAP, SHED, DFSC, PDLSC, DPSC など)が分離されてきたが、これらの間葉系幹細胞では歯の形成をサポートすることはできない。本論文は、歯胚の Pitx2 発現上皮細胞が green に、Msx1 発現間葉細胞が red に標識される Pitx2 P2A-copGFP; Msx1 P2A-tdTomato マウスを用いて、歯胚の上皮細胞と間葉細胞の scRNA-seq 解析し、歯の形成を支持する dental niche cells について報告したものである。著者らは、まず Pitx2 P2A-copGFP; Msx1 P2A-tdTomato マウスから E14.5 歯胚由来上皮と間葉細胞を再構築・腎被膜下移植により歯が形成されることを確認した。E12.5, 14.5, 16.5, P1, P7 の歯胚の上皮細胞と間葉細胞を scRNA-seq 解析し、歯の発生過程においてクラスターの構成が変化し、上皮と間葉に発現するシグナル伝達系も変化することを示した。次いで、scRNA-seq 結果をもとに遺伝子発現を免疫染色と RNA-scope で確認し、Msx1+領域には歯乳頭マーカーである Sdc1 (Syndecan1) や Enpp1 (Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1)を発現する領域と発現しない領域が存在することがわかった。Msx1+ Sdc1+ (または Msx1+ Enpp1+)と Msx1+ Sdc1- (または Msx1+ Enpp1-)を FACS で分離して歯胚再構築・腎被膜下移植を行ったところ、歯乳頭マーカーを発現しない細胞が歯の形成が高いことがわかり、この細胞群を dental niche cells と名付けている。さらに、dental niche cells は Sox9 を発現し、Msx1+ Sox9+細胞が遊走して歯乳頭を形成することを細胞系譜解析により明らかにしている。本論文は、歯の発生には歯原性上皮と歯乳頭よりも未分化な Msx1+ Sox9+ dental niche cells との上皮間葉相互作用が重要であることを示唆している。

2023 年 2 月 8 日 平賀 徹 抄読

Lymphatic vessels in bone support regeneration after injury.

L Biswas, J Chen, J D Angelis, A Singh, C Owen-Woods, Z Ding , J M Pujol, N Kumar, F Zeng, S K Ramasamy, A P Kusumbe.

Cell. 186:382-397, 2023

骨のリンパ管が損傷後の再生をサポートする

血液とリンパ管は多目的な輸送ネットワークを形成し、組織特異的な機能を制御するための誘導シグナルを提供する。骨中の血管は骨形成や造血を制御しているが、現在のドグマでは骨にはリンパ管がないとされている。我々は、高解像度ライトシートイメージングと細胞特異的なマウス遺伝子工学を組み合わせることで、マウスとヒトの骨にリンパ管が存在することを証明した。また、遺伝毒性ストレスがかかると骨内のリンパ管が拡張することを明らかにした。VEGF-C/VEGFR-3 シグナルと遺伝毒性ストレス誘発性 IL6 が骨でのリンパ管形成を促進する。リンパ管形成の際、増殖中のリンパ管内皮細胞からの CXCL12 の分泌は、造血や骨の再生に重要である。さらに、リンパ管形成に伴い、CXCL12 は成熟した Myh11+CXCR4+周皮細胞の拡大を引き起こし、この周皮細胞は骨細胞に分化し、骨および造血の再生に寄与する。老化した動物では、遺伝毒性ストレスに対するリンパ管と Myh11 陽性細胞のこのような拡大が損なわれている。これらのデータは、リンパ管形成が造血と骨の再生を促進する治療法であることを示唆している。

2023 年 2 月 15 日 吉田 明弘 抄読

Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer.

J L G Niño, H Wu, K D LaCourse, A G Kempchinsky, A Baryames, B Barber, N Futran, J Houlton, C Sather, E Sicinska, A Taylor, S S Minot, C D Johnston, S Bullman.

Nature. 611:810-817, 2022

がんの空間的・細胞的不均一性に対する腫瘍内細菌叢の影響

腫瘍関連微生物叢は、ヒトのあらゆる種類のがんにおいて、腫瘍の微小環境の固有の構成要素である。腫瘍内宿主微生物叢の研究は、これまで主にバルク組織分析に依存しており、腫瘍内の微生物叢の空間分布や局所的な効果は不明瞭であった。ここでは、口腔扁平上皮癌と大腸癌に in situ 空間プロファイリング技術とシングルセル RNA シーケンスを適用することにより、空間的、細胞的、分子的な宿主-微生物相互作用を明らかにした。10x Visium 空間トランスクリプトミクスを適用し、患者組織内の腫瘍内微生物コミュニティの同定と in situ ロケーションを決定した。GeoMx デジタル空間プロファイリングを用いて、細菌コミュニティは、細菌陰性の腫瘍領域と比較して、血管が少なく、免疫抑制が強く、Ki-67 レベルが低い悪性細胞と関連するマイクロニッチに生息することを示した。私たちは、INVADEseq (invasion-adhesion-directed expression sequencing) と名付けたシングルセル RNA シーケンス法を開発し、これを患者の腫瘍に適用して、細胞に関連する細菌とそれらが相互作用するホスト細胞を特定するとともに、炎症、転移、細胞の休止、DNA 修復に関与する転写経路の変化を明らかにする。機能研究を通じて、細菌に感染したがん細胞が単細胞で周囲の環境に侵入し、骨髄系細胞を細菌領域にリクルートすることを明らかにしています。これらのデータを総合すると、腫瘍内の微生物叢の分布はランダムではなく、がんの進行を促進する免疫細胞や上皮細胞の機能を持つマイクロニッチに高度に組織化されていることが明らかになった。

2023 年 2 月 15 日 山下 照仁 抄読

Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging.

J-H Yang, M Hayano, P T Griffin, J A Amorim, M S Bonkowski, J K Apostolides, E L Salfati, M Blanchette, E M Munding, M Bhakta, Y C Chew, W Guo, X Yang, S Maybury-Lewis, X Tian, J M Ross, G Coppotelli, M V Meer, R Rogers-Hammond, D L Vera, Y R Lu, J W Pippin, M L Creswell, Z Dou, C Xu, S J Mitchell, A Das, B L O'Connell, S Thakur, A E Kane, Q Su, Y Mohri, E K Nishimura, L Schaevitz, N Garg, A-M Balta, M A Rego, M Gregory-Ksander, T C Jakobs, L Zhong, H Wakimoto, J E Andari, D Grimm, R Mostoslavsky, A J Wagers, K Tsubota, S J Bonasera, C M Palmeira, J G Seidman, C E Seidman, N S Wolf, J A Kreiling, J M Sedivy, G F Murphy, R E Green, B A Garcia, S L Berger, P Oberdoerffer, S J Shankland, V N Gladyshev, B R Ksander, A R Pfenning, L A Rajman, D A Sinclair.

Cell 186:305-326, 2023

哺乳類の老化の原因としてのエピジェネティック情報の喪失

すべての生物は加齢に伴いエントロピーの増大を経る。それは遺伝的・エピジェネティックな情報の損失として現れる。クロマチン修飾タンパク質が DNA 切断部に再局在化することにより、エピジェネティック情報が時間とともに失われる現象が、単細胞真核生物である酵母の老化の特徴として知られている。本研究は、ICE (inducible changes to the epigenome) マウスを用いて個体レベルでの老化の解析を行った。誘導された DNA 二重切断後の正確な DNA 修復により、エピジェネティックランドスケープの変化、細胞の脱分化、細胞老化、DNA メチル化クロックの進行など、生理・認知・分子レベルでの老化が進んだ。さらに、それらの老化様形質が、OSK (Oct4/Sox2/Klf4) の導入による若返りで回復することを明らかにした。これらの結果は、エピジェネティックな情報の喪失が可逆的な老化の原因であるとする「老化の情報理論」と一致する。

2023 年 3 月 1 日 岩本 莉奈 抄読

Osteocytes regulate senescence of bone and bone marrow

P Ding, C Gao, Y Gao, D Liu, H Li, J Xu, X Chen, Y Huang, C Zhang, M Zheng, J Gao.

Elife. 11:e81480, 2022

骨細胞は骨及び骨髄の細胞老化を調節する

骨格系には、骨と骨髄の恒常性を決定する間葉系幹細胞 (MSC) と造血幹細胞 (HSC) から生じる一連の洗練された細胞系列が含まれている。ここでは、骨細胞がこれらの系統細胞の特異化と組織の恒常性の調節で機能を発揮する可能性があると推論した。Dentin Matrix Protein 1 (DMP1) 陽性骨細胞においてジフテリア毒素サブユニット α を発現する条件付き骨細胞欠失マウスモデルを使用して、DMP1 陽性の骨細胞の部分的な除去が、重度のサルコペニア、骨粗鬆症、及び退行性脊柱後弯症を引き起こし、これらの動物の寿命が短くなることを実証した。骨細胞の減少は間葉系統の運命決定を変化させ、骨形成の障害と破骨細胞形成の誘導をもたらした。シングルセル RNA シークエンスは骨細胞除去マウスにおいて、造系統が骨髄前駆細胞、好中球、及び単球の拡大を伴う骨髄系統分化に向けて動員される一方で、B 細胞の減少を伴うリンパ球生成の障害されることをさらに明らかにした。骨芽細胞系列細胞及び骨髄系列細胞の両方で老化関連分泌表現型 (SASP) の獲得が根本的な原因だった。まとめると、私達は骨細胞が老化の仲介を通じて骨と骨髄の系統細胞の特異化の調節において重要な役割を果たすことを示した。

2023 年 3 月 1 日 堀部 寛治 抄読

Sensory nerve niche regulates mesenchymal stem cell homeostasis via FGF/mTOR/autophagy axis

F Pei, L Ma, J Jing, J Feng, Y Yuan, T Guo, X Han, T-V Ho, J Lei, J He, M Zhang, J-F Chen, Y Chai.

Nat Commun. 14: 344, 2023

感覚神経ニッチは FGF/mTOR/オートファジー軸を介して間葉系幹細胞のホメオスタシスを制御する

間葉系幹細胞(MSC)は、ニッチと呼ばれる微小環境に存在し、構造的な支持と分子シグナルを提供する。感覚神経は、皮膚、骨髄、造血系などの組織のホメオスタシスに関わるニッチ構成要素である。しかし、感覚神経がどのように MSC の挙動に影響を与えるかは、まだほとんど明らかになっていない。この論文では、成体マウスで継続的に伸長しつづける切歯において、感覚神経が間葉系組織のホメオスタシスと MSCs の維持に不可欠であることを示した。感覚神経の消失は、間葉系組織の障害と MSC の減少をもたらす。メカニズム的には、知覚神経からの FGF1 は FGFR1 に結合することで直接 MSC に作用し、mTOR/オートファジーを活性化して MSC を維持する。mTOR/オートファジーを調節することで、Fgfr1 変異マウスの MSC が回復し、間葉系組織障害が回復する。以上の結果から、本研究は、MSC のホメオスタシス制御における感覚神経の役割とそれを支配するメカニズムに関する知見を提供するものである。

2023 年 3 月 8 日 石田 昌義 抄読

Progerin modulates the IGF-1R/Akt signaling involved in aging

B Jiang, X Wu, F Meng, L Si, S Cao, Y Dong, H Sun, M Lv, H Xu, N Bai, Q Guo, X Song, Y Yu, W Guo, F Yi, T Zhou, X Li, Y Feng, Z Wang, D Zhang, Y Guan, M Ma, J Liu, X Li, W Zhao, B Liu, T Finkel, L Cao.

Sci Adv. 8:eabo0322, 2022

プロジェリンは老化に関与する IGF-1R/Akt シグナルを調節する

プロジェリンは LMNA 変異の産物であり、早老症であるハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群 (HGPS) の患者では、複数の核内異常を引き起こす。また、プロジェリンは、生理的老化においても蓄積される。我々は、インスリン様成長因子 1 受容体 (IGF-1R)/Akt シグナル伝達経路の障害により、プロジェリアモデルマウスである *Zmpste24*^{-/-} マウスの深刻な成長遅延と早期老化が生じることを明らかにした。プロジェリンは核外への局在を変え、IGF-1R と相互作用し、その発現を低下させ、ミトコンドリア呼吸の阻害、細胞成長の遅延、細胞老化の促進を引き起こすというメカニズムである。PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) 阻害剤 bpV (HOpic) の薬理作用により、*Zmpste24* 欠損マウスの Akt 活性は上昇し、複数の異常が改善された。これらの知見は、HGPS における IGF-1R/Akt シグナルを制御するプロジェリンの役割についてこれまで明らかにされていなかった知見をもたらし、LMNA 関連プロジェロイド疾患の治療に役立つ可能性がある。

2023 年 3 月 8 日 石田 昌義 抄読

Progerin modulates the IGF-1R/Akt signaling involved in aging

B Jiang, X Wu, F Meng, L Si, S Cao, Y Dong, H Sun, M Lv, H Xu, N Bai, Q Guo, X Song, Y Yu, W Guo, F Yi, T Zhou, X Li, Y Feng, Z Wang, D Zhang, Y Guan, M Ma, J Liu, X Li, W Zhao, B Liu, T Finkel, L Cao.

Sci Adv. 8:eabo0322, 2022

プロジェリンは老化に関与する IGF-1R/Akt シグナルを調節する

プロジェリンは LMNA 変異の産物であり、早老症であるハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群 (HGPS) の患者では、複数の核内異常を引き起こす。また、プロジェリンは、生理的老化においても蓄積される。我々は、インスリン様成長因子 1 受容体 (IGF-1R)/Akt シグナル伝達経路の障害により、プロジェリアモデルマウスである *Zmpste24*^{-/-} マウスの深刻な成長遅延と早期老化が生じることを明らかにした。プロジェリンは核外への局在を変え、IGF-1R と相互作用し、その発現を低下させ、ミトコンドリア呼吸の阻害、細胞成長の遅延、細胞老化の促進を引き起こすというメカニズムである。PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) 阻害剤 bpV (HOpic) の薬理作用により、*Zmpste24* 欠損マウスの Akt 活性は上昇し、複数の異常が改善された。これらの知見は、HGPS における IGF-1R/Akt シグナルを制御するプロジェリンの役割についてこれまで明らかにされていなかった知見をもたらし、LMNA 関連プロジェロイド疾患の治療に役立つ可能性がある。

2023 年 3 月 8 日 小出 雅則 抄読

Distinct fibroblast progenitor subpopulation expedites regenerative mucosal healing by immunomodulation

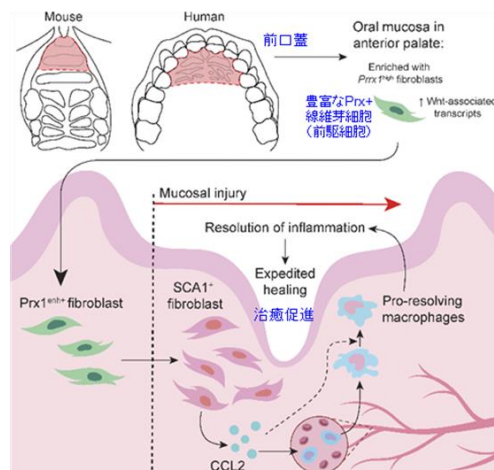
K I Ko, B P DerGarabedian, Z Chen, R Debnath, A Ko, B N Link, J M Korostoff, D T Graves.

J Exp Med. 220:e20221350, 2023

特異な線維芽細胞前駆細胞亜集団は免疫調節による粘膜の再生を促進する

線維化によって治癒する損傷は、臓器機能を低下させる。口腔粘膜バリアは、瘢痕化を最小限に抑えた高い再生能力を有しているが、その細胞メカニズムは未だ解明されていない。著者らは、出生後の Prx1+細胞が、早期免疫反応を促進することによって粘膜治癒を促進する重要な線維芽細胞亜集団であることを明らかにした。マウスへの移植と遺伝子破壊モデルを用いて、Prx1+細胞に富む口腔粘膜が、Prx1+細胞を欠く粘膜よりも早く治癒することを示した。Prx1+線維芽細胞の系統追跡と scRNA-seq により、Prx1+線維芽細胞は生理的および損傷状態において前駆細胞の特徴を示した。Prx1+前駆細胞は、免疫調節を行う SCA1+線維芽細胞に分化することで創傷治癒を促進し、CCL2 を介してマクロファージの動員を促し、創傷治癒促進反応の主要な部分を担っている。さらに、ヒトの Prx1+線維芽細胞は、遺伝子および空間プロファイルがマウスと類似している。従って、Prx1+線維芽細胞は、角膜創傷や腸線維症の治療において貴重な細胞供給源となる可能性がある。今後、Prx1+線維芽細胞が歯周組織の再生においてどのような役割を示すのか解明を期待したい。

Graphical Abstract



2023 年 3 月 15 日 安藤 宏 抄読

Sensory representation and detection mechanisms of gut osmolality change

T Ichiki, T Wang, A Kennedy, AH Pool, H Ebisu, DJ Anderson, Y Oka.

Nature. 602:468-474, 2022

消化管における浸透圧変化を検知する感覚神経の可視化と感知メカニズムの解明

摂取した飲食物は吸収される前に口腔、咽頭や胃腸において感覚神経系を刺激する。これらの感覚情報はフィード・フォワード制御により脳の摂食・飲水中枢の神経回路を調節する。消化管で感知された浸透圧の感覚情報が、脳弓下器官に存在する飲水促進ニューロンを抑制することが知られている。しかしながら、内臓の浸透圧変化を末梢感覚神経がどのように感知するのか、また、末梢からの浸透圧情報が喉の渇きをどのように調節するのかは不明であった。我々は、浸透圧刺激に対する感覚神経節のニューロンの応答を可視化するために、カルシウムイメージング計測、電気生理学的計測に遺伝学的手法を組み合わせ用いた。消化管への低浸透圧刺激は、迷走神経系のうち機械刺激、高浸透圧刺激、栄養素刺激に反応するニューロンとは異なるニューロンを活性化した。水や栄養素が吸収される過程で、低浸透圧応答が、肝門脈領域に分布する迷走感覚神経によって仲介されることが明らかになった。この領域からの感覚入力を遮断すると迷走神経の低浸透圧に対する応答がなくなったが、機械刺激に対する応答は変化しなかった。脳弓下器官の飲水促進ニューロンからの記録と行動実験から、肝門脈領域からの低浸透圧信号が喉の渇きと飲水を停止させるフィード・フォワード制御に必要であることが示唆された。しかしながら、肝門脈領域に分布する迷走神経は低浸透圧を直接検知せず、これらの反応の一部は飲水後に分泌される血管作動性腸管ペプチド(VIP: vasoactive intestinal peptide)により仲介された。以上から、我々は、内臓への低浸透圧刺激は迷走感覚を介する重要な感覚情報であることと、内臓の浸透圧変化が、ホルモンシグナルを介して肝門脈へ伝わり、飲水を調節する神経回路へ伝達されることを明らかにした。

2023 年 3 月 15 日 西田 大輔 抄読

Specific inflammatory osteoclast precursors induced during chronic inflammation give rise to highly active osteoclasts associated with inflammatory bone loss

Y Meirou, M Jovanovic, Y Zur, J Habib, D F Colombo, N Twaik, H Ashkenazi-Preiser, K Ben-Meir, I Mikula Jr, O Reuven, G Kariv, L Daniel, S Baraghithy, Y Klein, J Krijgsveld, N Levaot, M Baniyash.

Bone Res. 10:36,2022

慢性炎症で誘導される特定の炎症性破骨細胞前駆体は、炎症性骨損失に関連する活性が高い破骨細胞を生じさせる

破骨細胞(OC)活性の上昇は、慢性炎症性疾患における炎症性骨量減少(IBL)の主な原因である。しかし、炎症に起因する特定の破骨細胞前駆細胞 (OCP)や IBL を引き起こす根本的なメカニズムはほとんど理解されていない。今回の論文では、Ly6chiCD11lo 細胞(iOCP)と Ly6chiCD11bhi 細胞(hOCP)という 2 つの異なる OCP サブセットの比較検討を行い、IBL のメカニズムについて解析している。機能的およびプロテオミクスの特徴付けにより、iOCP は正常時では数は少なく、低い破骨細胞形成能を示すが、慢性炎症時に拡大し、活性が強化された OC を生成することが明らかになった。対照的に、hOCP は豊富に存在し、正常時では高い破骨細胞形成能を示すが、活性の低い OC を生成し、炎症時にはあまり反応しないことが確認された。iOCP 由来の破骨細胞は、hOCP から生成された破骨細胞よりも高いレベルの吸収タンパク質と代謝タンパク質を発現することが確認された。従って、正常時と炎症時の異なる破骨細胞集団が、それぞれ特有の前駆細胞によって形成されることが示された。さらに、慢性炎症時の iOCP 応答を制御する重要な調節因子として TNF- α および S100A8/A9 タンパク質が同定された。そして、TNF- α は、iOCP における S100A8/A9-RAGE を介して破骨細胞を活性し、骨吸収に影響を与えることが確認された。以上のことから、iOCP は、IBL 検出の潜在的なバイオマーカーとして機能し、広範囲の炎症状態での IBL に対する新しい治療標的となる可能性が示された。

2023 年 3 月 22 日 中道 裕子 抄読

Constitutive bone marrow adipocytes suppress local bone formation

Z Li, D P Bagchi, J Zhu, E Bowers, H Yu, J Hardij, H Mori, K Granger, J Skjaerlund, G Mandair, S Abrishami, K Singer, K D Hankenson, C J Rosen, O A MacDougald.

(11/16 紹介論文と同じグループによってなされた研究成果)

JCI Insight. 7:e160915, 2022

構成的骨髄脂肪細胞は局所的な骨形成を抑制する

骨髄脂肪細胞 (BMA_d) は、骨髄間葉系前駆細胞と骨髄脂肪形成系前駆細胞に由来するユニークな細胞集団である。長い間、骨腔内のスペースフィラーと考えられてきたが、近年の研究により、造血や骨代謝に重要な生理的役割を果たすことが明らかになった。これまで、BMA_d の機能を研究するために使用されるアプローチは、骨髄以外の脂肪細胞や骨髄間質細胞による寄与による交絡があつて、骨髄脂肪の機能を明確にできなかった。この現実と理想のギャップに対処すべく、ジフテリア毒素 A (DTA) の発現や PPAR γ の欠失を利用して BMA_d を枯渇させるための BMA_d 特異的 Cre マウスを開発した。DTA による BMA_ds の欠損により、造血幹細胞および前駆細胞の数が減少し、BMA_d に富む部位 (脛骨遠位部、尾部脊柱など) においてのみ骨量が増加することがわかった。骨量の増加は、骨内膜骨形成が促進されたことによる二次的な結果と思われ、BMA_d の枯渇による局所的な効果であることが示唆された。BMA_d 枯渇による骨形成の増強は、カロリー制限や卵巣摘出による骨量減少からマウスを保護し、骨折後の骨修復も促進した。最後に、BMA_d 特異的に PPAR γ を欠失したマウスも、BMA_d の数が減少し、DTA による BMA_d 減少で観察される高骨量表現型がほぼ再現されていた。

論文紹介者による考察: 骨髄内脂肪の造血や骨代謝に関する寄与は、これまで重大であるとする論文が多かったが、この論文はその寄与は限定的であるとする論文である。(タイトルの local) は限定的であることを意味する。それよりむしろ、骨髄外の脂肪が産生する soluble factor (Teitelbaum 博士らはそれがまず交感神経に作用していると考えている) が骨代謝や造血に重大な影響を与えていると考える方が、reasonable である。この論文の BMA_d-Cre の効き方がいまいちなのを考慮しても、基本骨髄外脂肪が骨代謝を制御していると思う。WashU の Teitelbaum ラボが出した論文 (PLoS Genet 15(6): e1008244, 2019) は骨髄外脂肪が骨形成を負に制御しているという考えを支持している。

2023 年 3 月 22 日 中村 浩彰 抄読

Endothelial-to-osteoblast transition in normal mouse bone development

S-C Lin, G Yu, Y-C Lee, J H Song, X Song, J Zhang, T Panaretakis, C J Logothetis, Y Komatsu, L-Y Yu-Lee, G Wang, S-H Lin.

iScience. 26:105994, 2023

骨の発生・発育において血管内皮細胞から骨芽細胞への転換が生じている

著者らは、前立腺がんの造骨型骨転移では血管内皮細胞が骨芽細胞に転換すること (EC-to-OBS transition) を報告してきた。本論文は、骨発生・発育過程においても EC-to-OBS transition が生じることを、dual-color reporter mouse (Col1a1-GFP/Tie2-Cre/Rosa-tdTomato) を用いて示したものである。このマウスでは血管内皮細胞が RFP を、骨芽細胞が GFP を発現し、血管内皮細胞が骨芽細胞に転換すると RFP+/GFP+ となり黄色蛍光を示すことになる。胎生期の軟骨内骨化、膜内骨化過程及び生後の骨組織において、黄色蛍光を示す骨芽細胞、骨細胞が認められたことから、生理的条件下においても EC-to-OSB transition が生じるとしている。また、骨髄および肺の血管内皮細胞が BMP4 存在下で骨芽細胞になることを in vitro で証明している。RNA シーケンスにより、骨芽細胞に転換した細胞では細胞外基質やコラーゲン代謝に関連する遺伝子群が上昇していること、GATA ファミリー転写調節因子である GATA3 が上昇していることを明らかにした。siRNA により血管内皮細胞の GATA3 をノックダウンすると、骨芽細胞への転換が阻害されることから、GATA3 が EC-to-OSB transition に重要な役割を担っていると結論づけている。本論文は、骨芽細胞の起源についての新しい概念を提言するものであるが、Tie2 が血管内皮細胞以外にも発現することを Limitation of the study として記載しており、さらなる研究により EC-to-OSB transition 機構の解明が必要であると思われる。

2023 年 3 月 29 日 小林泰浩抄読

Oral mucosal breaks trigger anti-citrullinated bacterial and human protein antibody responses in rheumatoid arthritis.

R C Brewer, T V Lanz, C R Hale, G D Sepich-Poore, C Martino, A D Swafford, T S Carroll, S Kongpachith, L K Blum, S E Elliott, N E Blachere, S Parveen, J Fak, V Yao, O Troyanskaya, M O Frank, M S Bloom, S Jahanbani, A M Gomez, R Iyer, N S Ramadoss, O Sharpe, S Chandrasekaran, L B Kelmenson, Q Wang, H Wong, H L Torres, M Wiesen, D T Graves, K D Deane, V M Holers, R Knight, R B Darnell, W H Robinson, D E Orange.

Sci Transl Med. 15:eabq8476, 2023

口腔粘膜破壊が関節リウマチにおける抗シトルリン化細菌タンパク質ならびにヒトタンパク質に対する抗体反応の引き金になる

抗シトルリン化タンパク質抗体 (ACPA) が検出される関節リウマチ (RA) 患者の多くが歯周病にかかっており、RA の病態に歯周病が関与していることが示唆される。この論文では、RA 患者の経時的な血液サンプルを用いて、ヒトと細菌のトランスクリプトミクスのペア解析を実施した。その結果、歯周病と RA を共に発症した患者は、口腔内細菌症を繰り返しており、その血液サンプルには RA の炎症滑膜や RA フレア患者の血液で最近確認された ISG15+HLADRhi および CD48highS100A2pos 単球の転写シグネチャーが増加した。また、血液中に一過性に観察された口腔内細菌は、口腔内で広くシトルリン化されており、そのシトルリン化エピトープは、RA 患者の形質芽球がコードする広範囲に体細胞変異した ACPA の標的であった。これらの結果から、(i) 歯周病により口腔粘膜が繰り返し破壊され、シトルリン化した口腔内細菌が血中に放出され、(ii) 炎症を起こした RA 患者の滑膜や血液に見られる炎症性単球サブセットを活性化し、(iii) ACPA B 細胞を活性化し、それによってシトルリン化ヒト抗原への親和性成熟とエピトープ拡散を促進している。以上から、歯周病によって口腔内常在菌が RA を悪化させる仕組みが明らかになった。

2023 年 3 月 29 日 山下 照仁 抄読

Transgenerational inheritance of acquired epigenetic signatures at CpG islands in mice.

Y Takahashi, M M Valencia, Y Yu, Y Ouchi, K Takahashi, M N Shokhirev, K Lande, A E Williams, C Fresia, M Kurita, T Hishida, K Shojima, F Hatanaka, E Nuñez-Delicado, C R Esteban, J C la Belmonte.

Cell 186:715-731, 2023

マウスの CpG アイランドにおける後天的エピジェネティックシグネチャーの世代間遺伝

哺乳類における世代を超えたエピジェネティックな遺伝については、依然として議論の余地がある。我々は、プロモーターに関連する CpG アイランド (CGI) の DNA メチル化が親から子へ伝達されることをマウスで実証した。代謝関連遺伝子である Ankyrin repeat domain 26 (Ankrd26) と低密度リポタンパク質受容体 (Ldlr) の CGI を特異的にメチル化し、サイレンシングした DNA メチル化編集マウス胚性幹細胞 (ESC) を作成した。メチル化した ESC をマイクロインジェクションして作製した DNA メチル化マウスは、代謝異常の表現型を示していた。後天的に獲得された標的 CGI のメチル化と表現型形質は、複数世代にわたって維持・伝達された。また、遺伝性の CGI メチル化は、親の始原生殖細胞 (PGC) 中でリプログラミングされ、その後、着床後の段階で次世代に再確立されることが確認された。この結果は、哺乳類における世代を超えたエピジェネティック遺伝の実証に向けた具体的な一歩となり、進化生物学の理解や、遺伝性のないヒト疾患の病因・診断・予防につながる可能性がある。