

2023 年 7 月 5 日 中村浩彰 抄読

ScRNA-seq reveals a distinct osteogenic progenitor of alveolar bone

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

J Dent Res. 102: 645-655, 2023

scRNA-seq により Fat4+細胞という歯槽骨に特徴的な骨原性細胞を明らかにした

四肢の骨が中胚葉由来間葉から軟骨内骨化で発生するのに対し、歯槽骨は神経堤由来間葉から膜内骨化で形成される。著者らは歯槽骨由来の骨原性細胞は特異的な細胞集団であるのではないかと考え、scRNA-seq を行い、これまで報告されている長管骨の scRNA-seq data と比較検討した。その結果、歯槽骨にはプロトカドヘリンファミリーに属する Fat4 を高発現する細胞集団が存在することを見いだした。著者らは、Fat4+細胞を単離して in vitro で培養すると、骨芽細胞や脂肪細胞に分化できること、in vivo 移植により alizarin red 陽性硬組織を形成すること、FAT4 ノックダウンは骨芽細胞分化、硬組織形成能を有意に阻害することを明らかにした。また、Fat4+細胞は骨形成に関与する転写調節因子 SOX6 を高発現しており、Fat4+細胞の骨芽細胞分化には SOX6 が必要であることを SOX6 ノックダウン実験により証明している。Fat4 は Van Maldergem syndrome 2 の責任遺伝子であることから、この症候群における頭蓋・顔面形成の異常は、歯槽骨に Fat4+cells が多いことと関連があるではないかと考察している。

本論文は歯槽骨の scRNA-seq 解析結果と他の研究者が行った長管骨の scRNA-seq 結果を統合して、Fat4+cells という細胞集団が歯槽骨の間葉系幹細胞として存在することを報告したものであり、今後の研究法にも多くの示唆を与えてくれるものである。

2023 年 7 月 12 日 山下照仁 抄読

Osteopontin promotes age-related adipose tissue remodeling through senescence-associated macrophage dysfunction.

D Sawaki, Y Zhang, A Mohamadi, M Pini, Z Mezdari, L Lipskaia, S Naushad, L Lamendour, D M Altintas, M Breau, H Liang, M Halfaoui, T Delmont, M Surenaud, D Rousseau, T Yoshimitsu, F Louache, S Adnot, C Henegar, P Gual, G Czibik, G Derumeaux.

JCI Insight. 8: e145811, 2023

オステオポンチンは、老化に伴うマクロファージの機能不全を通じて、加齢に関連した脂肪組織のリモデリングを促進する

脂肪組織マクロファージは肥満や炎症に重要な役割を果たしており、加齢とともに脂肪組織に蓄積する。さらに、肥満に関連した脂肪組織のリモデリングと機能障害において、脂肪組織マクロファージの老化の増加が示されている。しかし、加齢に伴う脂肪組織機能障害における脂肪組織マクロファージの老化とその役割については不明である。本研究において著者らは、脂肪組織マクロファージについて以下のことを明らかにした。①加齢に伴い老化に似た表現型を獲得すること、②機能不全細胞やアポトーシス細胞を除去することにより脂肪組織の恒常性を維持するために不可欠なプロセスであるエフェロサイトーシスのようなマクロファージの基本的機能が全体的に低下すること、③脂肪組織のリモデリングと機能障害を促進することを示した。特に、内臓脂肪組織におけるこれらの過程において、加齢に伴うオステオポンチン(OPN)の蓄積が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。OPN 遺伝子欠損あるいは薬理的 OPN 阻害は、脂肪組織マクロファージの老化表現型を減弱させ、エフェロサイトーシスを維持し、最終的に加齢に伴う内臓脂肪組織のホメオスタシスを健全に回復させた。この回復効果は、OPN 欠損マウスの骨髄移植によっても達成された。以上の結果より、薬理的に OPN 阻害を行うことは、加齢に伴う老化脂肪組織マクロファージが介在する脂肪組織のリモデリングと機能障害に対抗する有効な治療法であることが示唆される。

2023 年 7 月 12 日 石莉楠 抄読

Inhibiting de novo ceramide synthesis restores mitochondrial and protein homeostasis in muscle aging

T I Lima, P-P Laurila, M Wohlwend, J D Morel, L J E Goeminne, Hao Li, M Romani, X Li, C-M Oh, D Park, S Rodríguez-López, J Ivanisevic, H Gallart-Ayala, B Crisol, F Delort, S Battonnet-Pichon, L R Silveira, L S P V Venkata, A K Padala, S Jain, J Auwerx

Sci Transl Med. 15: eade6509, 2023

新たなセラミド合成の抑制は老化筋組織におけるミトコンドリアとタンパク質の恒常性を回復させる。

ミトコンドリア機能とタンパク質の恒常性の破壊は、老化において中心的な役割を果たす。しかし、これらのプロセスがどのように相互作用するのか、何が老化をタンパク質を制御するか、未解明である。我々は、セラミド生合成が筋肉老化中のミトコンドリアとタンパク質の恒常性を低下させることを示した。高齢者とさまざまな筋肉疾患を患う患者の両方から得られた筋生検のトランスクリプトーム データセット分析により、セラミド生合成の変化、およびミトコンドリアおよびタンパク質の恒常性経路の障害が、これらの疾患によく見られる特徴であることが明らかになった。リピドミクス分析により、線虫、マウス、ヒトにおいて年齢の増加とともにセラミドが骨格筋に蓄積した。遺伝子サイレンシングまたはミリオシン処理によって、セラミドのデノボ合成酵素セリンパルミトイルトランスフェラーゼ (SPT) の阻害により、新たなセラミド合成を阻害すると、ヒト筋芽細胞、C.エレガンス、およびマウスの骨格筋においてタンパク質合成とミトコンドリア機能が回復した。加齢に関連したプロセスが回復すると、線虫の健康と寿命が改善され、マウスの筋肉の機能が改善した。以上から、セラミド生合成の抑制が、筋肉の老化を遅らせ、ミトコンドリアおよびタンパク質合成のリモデリングを介して関連するタンパク質異常症を改善する治療アプローチであることを示唆する。

2023 年 7 月 19 日 平賀徹 抄読

Ligature-Induced Periodontitis Drives Colorectal Cancer: An Experimental Model in Mice

Y T Shi, J M He, Z A Tong, Y J Qian, Q W Wang, D J C Jia, W J Zhu, Y X Zhao, B B Cai, S J Chen, M S Si.

J Dent Res. 102: 689-698, 2023

結紮誘導性歯周炎が大腸がんを誘発する：マウスにおける実験モデル

歯周炎は大腸癌のリスク上昇に関連する口腔内の炎症性疾患である。実験動物モデルは、歯周炎が大腸癌に及ぼす影響やメカニズムを調べるための重要なツールである。マウス歯周炎モデルには、経口摂取、歯周病原体注入、結紮モデルなどいくつかのものがある。しかし、絹結紮による実験的歯周炎が大腸癌にどのような役割を果たすかは不明である。本研究では、実験的歯周炎モデルを大腸炎関連大腸癌モデルおよび自然発生モデルにそれぞれ用いた。その結果、結紮誘発性歯周炎マウスでは、対照マウスと比較して大腸癌の発生が促進されることが、腫瘍数、腫瘍サイズ、腫瘍負荷量で評価された。細菌異常は歯周炎の重要な特徴であるため、次に 16S リボソーム RNA 遺伝子配列決定法を用いて口腔内および腸内細菌叢を解析した。その結果、実験的歯周炎モデルは、口腔と腸の微生物群集を再構築することがわかった。さらに、免疫蛍光染色により、歯周炎グループの腫瘍サンプルにおいて、コントロールよりも PD-1 陽性の CD8+ T 細胞浸潤の程度が高いことを見出した。潜在的な分子メカニズムに関しては、歯周炎患者の糞便微生物叢をマウスに移植したところ、皮下腫瘍マウスにおける INF- γ + CD8+ T 細胞浸潤の低レベルとともに、腫瘍体積および腫瘍重量で評価した歯周炎群における腫瘍促進効果が観察された。以上の結果から、結紮誘導性歯周炎モデルは、微生物叢のリモデリングと免疫応答の抑制によって大腸がんを促進することが示された。

2023 年 7 月 19 日 安藤 宏 抄読

Electroacupuncture improves swallowing function in a post-stroke dysphagia mouse model by activating the motor cortex inputs to the nucleus tractus solitarii through the parabrachial nuclei

L Yao, Q Ye, Y Liu, S Yao, S Yuan, Q Xu, B Deng, X Tang, J Shi, J Luo, J Wu, Z Wu, J Liu, C Tang, L Wang, Ni Xu

Nature Commu. 14: 810, 2023

電気鍼治療は、脳卒中後の嚥下障害モデルマウスにおいて、運動野から結合腕傍核を介して孤束核への入力を活性化することにより、嚥下機能を改善する。

伝統療法の鍼治療で用いられる経穴(ツボ)である廉泉 Lianquan (CV23)は、顎舌骨筋上にあり舌骨の頭側の窪みに位置する。CV23 の鍼刺激が、嚥下障害に対して有用であることが示されている。しかしながら、末梢部位の刺激によって嚥下障害が改善される神経機構についてはほとんど知られていない。ここで私達は、嚥下機能を調節することができる興奮性神経群をオスマウスの一次運動野(M1)第5層(L5)において初めて同定した。この興奮性細胞は、顎舌骨筋活動を変調することにより、嚥下機能を調節することができた。さらに、運動野の局所虚血による嚥下障害モデルマウスは、顎舌骨筋の筋活動の減弱と、水嚥下の不全を示し、脳卒中後の嚥下障害の病態を再現した。このモデルマウスにおいて CV23 経穴の電気鍼刺激(EA-CV23)は、虚血と反対側の M1L5 の興奮性神経群の活動頻度依存的に嚥下機能を回復させることができた。M1 による、結合腕傍核(PBN)と孤束核(NTS)の両神経核における活動の変調が、EA-CV23 が嚥下機能を改善するために必要であった。以上の結果から、M1-PBN-NTS の神経回路が、EA-CV23 により嚥下機能を回復させるために重要であることと、嚥下障害の治療における EA-CV23 の有効性が示された。

2023 年 8 月 23 日 吉田明弘 抄読

Biofilm formation on human immune cells is a multicellular predation strategy of *Vibrio cholerae*.

L Vidakovic, S Mikhaleva, H Jeckel, V Nisnevich, K Strenger, K Neuhaus, K Raveendran, N B Ben-Moshe, M Aznaourova, K Nosh, A Drescher, B Schmeck, L N Schulte, A Persat, R Avraham, K Drescher.

Cell. 186: 2690-2704, 2023

ヒト免疫細胞上のバイオフィルム形成はコレラ菌の多細胞捕食戦略である。

バイオフィルム形成は一般に、抗生物質、バクテリオファージ、ヒト免疫系の白血球などの環境脅威に対する細菌の防御機構として認識されている。ここでは、ヒトの病原体であるコレラ菌のバイオフィルム形成が、防御的な形質であるだけでなく、さまざまな免疫細胞をまとめて捕食する攻撃的な形質でもあることを示す。我々は、コレラ菌が、主にマンノース感受性ヘマグルチニン線毛、毒素制御線毛、分泌型コロニー形成因子 TcpF からなる細胞外マトリックスを用いて、真核細胞表面にバイオフィルムを形成することを発見した。これらのバイオフィルムは免疫細胞を包み込み、バイオフィルムが c-di-GMP 依存的に分散する前に、免疫細胞を死滅させるために分泌ヘモリシンの局所濃度を高くする。これらの結果から、細菌がバイオフィルム形成を多細胞戦略として利用し、ヒト免疫細胞を攻撃する側、細菌を攻撃される側という典型的な関係を逆転させていることが明らかになった。

2023 年 8 月 23 日 何 治鋒 抄読

Systematic dissection of coordinated stromal remodeling identifies Sox10+ glial cells as a therapeutic target in myelofibrosis

S M Sarkaria, J Zhou, S Bao, W Zhao, Y Fang, J Que, G Bhagat, C Zhang, L Ding.

Cell Stem Cell. 30: 832-850.e6, 2023

調和された線維組織のリモデリングの体系的な解析は、マイエロ線維症における治療ターゲットとして Sox10 +グリア細胞を特定します。

組織ニッチのリモデリングは、疾患においてしばしば明らかになりますが、線維組織の変化とその病態への寄与は十分に特徴づけられていません。骨髄線維症は原発性骨髄線維症 (PMF) の不適応な特徴です。私たちは系統追跡を行い、コラーゲンを発現する多くのミオフィブロブラストがレプチン受容体陽性 (LepR+) の間葉細胞から派生していることを発見しました。一方、少数が Gli1 系統の細胞から派生しています。Gli1 の削除は PMF に影響しませんでした。無作為化された単一細胞 RNA シーケンシング (scRNA-seq) は、ほぼすべてのミオフィブロブラストが LepR 系統の細胞から起源を持ち、造血ニッチ因子の発現が低下し、線維形成因子の発現が増加していることを確認しました。同時に、内皮細胞は動脈の特徴的な遺伝子を上昇させました。Pericytes および Sox10 +グリア細胞は、細胞間シグナリングが高まり、PMF で重要な機能的役割を示唆して大幅に拡大しました。骨髄グリア細胞の化学的または遺伝子的消失は線維症を改善し、PMF の他の病理を改善しました。したがって、PMF は骨髄マイクロ環境の複雑なリモデリングを伴い、グリア細胞は有望な治療対象を表します。

2023 年 8 月 30 日 上原 俊介 抄読

Osteoclast-derived apoptotic bodies inhibit naive CD8+ T cell activation via Siglec15, promoting breast cancer secondary metastasis.

Y Wu, H Ai, Y Xi, J Tan, Y Qu, J Xu, F Luo, C Dou.

Cell Rep Med. 4:101165 2023

破骨細胞由来のアポトーシス小体は乳癌二次転移を促進するために Siglec15 を介してナイーブ CD8 陽性 T 細胞の活性化を抑制する

骨の微小環境は癌細胞の増殖と播種を促進する。定期的な骨のリモデリング中に、破骨細胞はアポトーシスを起こし、多数のアポトーシス小体 (apoptotic body; AB) を生成する。しかし、骨腫瘍ニッチに存在する破骨細胞由来の AB の生物学的役割は、依然としてほとんど知られていない。今回、我々は、AB 欠損 MRL/lpr マウスが乳癌細胞移植に対して耐性を示し、CD8+ T 細胞浸潤がより多く、生存率が高いことを発見した。われわれは、破骨細胞由来の AB 上の膜性 Siglec15 がシアル化 Toll 様受容体 2 (TLR2) と結合し、下流の共刺激シグナル伝達を遮断し、ナイーブ CD8+ T 細胞の活性化を阻害することを明らかにした。さらに、我々の研究では、Siglec15 中和抗体による治療により二次転移の発生率が大幅に減少し、進行性乳癌骨転移マウスの生存率が向上することが示された。我々の発見は、骨腫瘍ニッチにおける破骨細胞由来の AB の免疫抑制機能を明らかにし、抗骨吸収および免疫療法の共通の標的としての Siglec15 の可能性を実証している。

2023 年 9 月 6 日 小出雅則 抄読

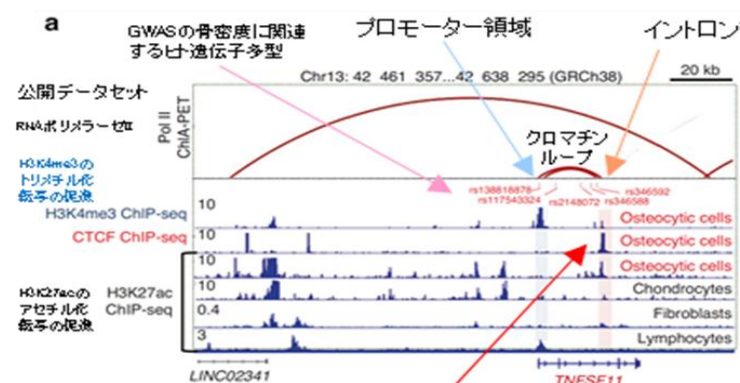
Identification of an intronic enhancer regulating RANKL expression in osteocytic cells.

M Yan, M Tsukasaki, R Muro, Y Ando, K Nakamura, N Komatsu, T Nitta, T Okamura, K Okamoto, H Takayanagi.

Bone Research. 11:43, 2023

骨細胞における RANKL 発現を制御するイントロンエンハンサーの同定

骨の骨格は、成人期を通じて骨リモデリングプロセスによって絶えず更新される。このプロセスでは、古くなったり傷ついたりした骨が、ほとんど未知のメカニズムによって破骨細胞によって除去される。骨細胞は破骨細胞分化因子 RANKL（遺伝子名 TNFSF11）を産生することによって骨リモデリングを制御している。しかし、骨細胞における RANKL 発現の正確なメカニズムはまだ解明されていない。著者らは、骨細胞におけるエピゲノム解析の結果、TNFSF11 遺伝子座にこれまで報告されていなかった骨細胞特異的なイントロンエンハンサーを同定した。バイオインフォマティクス解析により、細胞死と老化に関与する転写因子がこのイントロンエンハンサー領域に作用することが示された。シングルセル・トランスクリプトームデータ解析により、細胞死シグナルが骨細胞における RANKL 発現を増加させることが示された。イントロンエンハンサーを遺伝的に欠失させると、骨細胞における RANKL のレベルが低下し、成体期には破骨細胞形成を伴う高骨量表現型となったが、骨芽細胞やリンパ球では RANKL 発現に影響はなかった。これらのデータは、骨細胞が特殊な制御エレメントを利用して、細胞老化／死からのシグナルと RANKL 発現を結びつけることにより、吸収されるべき骨表面での破骨細胞形成を促進している可能性が示された。今後、老化に伴うリモデリング部位での RANKL 発現の組織学的な所見が示されることを期待したい。



2023 年 9 月 6 日 堀部 寛治 抄読

Single-cell census of human tooth development enables generation of human enamel

A Alghadeer, S Hanson-Drury, A P Patni, D D Ehnes, Y T Zhao, Z Li, A Phal, T Vincent, Y C Lim, D O'Day, C H Spurrell, A A Gogate, H Zhang, A Devi, Y Wang, L Starita, D Doherty, I A Glass, J Shendure, B S Freedman, D Baker, M C Regier, J Mathieu, H Ruohola-Baker.

Dev Cell. 58:2163-2180.e9, 2023

ヒトの歯の発生に関する **Single-cell census** により、ヒトのエナメル質の生成が可能となる。

エナメル芽細胞 (Ameloblasts: AMs) から分泌・形成されるエナメル質は、人体で最も硬い物質であり、歯を守る盾の役割を果たしている。しかし、エナメル質は成人の 90% 以上で経年的な劣化や部分的欠損が起きているのに対し、萌出後の歯では AMs が喪失しているため、エナメル質を再生することはできない。本論文では、single-cell combinatorial indexing RNA sequencing (sci-RNA-seq) を用いて、発生段階のヒトの歯における時空間的な single cell 調査法を確立し、ヒトの AMs の分化プロセスの制御機構を同定した。また、胎児の発育過程における AMs と(エナメル髓などの)支持細胞間での主要なシグナル伝達経路を同定し、これらの知見をもって、in vitro で人工多能性幹細胞 (iPSC) からヒト AMs への分化を再現した。さらに、3 次元 (3D) オルガノイド培養系でエナメル質形成不全症の疾患再現モデルを開発し、生体内で AMs による成熟した石灰化構造形成を示した。これらの研究は、将来の再生歯科医療に寄与するものである。

2023 年 9 月 13 日 西田 大輔 抄読

Atp6i deficient mouse model uncovers transforming growth factor- β 1 /Smad2/3 as a key signaling pathway regulating odontoblast differentiation and tooth root formation

J Wang, A McVicar, Y Chen, H-W Deng, Z Zhao, W Chen, Y-P Li

Int J Oral Sci. 15:35, 2023

Atp6i 欠損マウスモデルは、象牙芽細胞の分化と歯根形成を調節する重要なシグナル伝達経路として TGF- β 1 /Smad2/3 を明らかにする

大理石骨病は、破骨細胞の機能不全による骨吸収障害により骨硬化を呈する症候群であり、大理石骨病の口腔領域での所見として、歯の萌出遅延、多数歯の埋伏、エナメル質減形成、歯冠の変形、歯根の発育不全・形成遅延などがある。このことから歯の萌出、歯根形成には、歯槽骨の骨リモデリングが重要であることが示唆されているが詳細なメカニズムは不明である。液胞型 ATPase(V-ATPase)は、プロトン(H⁺)を能動輸送する膜タンパク質であり、破骨細胞は V-ATPase を高発現し、H⁺を輸送し骨吸収窩を酸性環境にすることで、骨のミネラル分を溶解する。また、transforming growth factor(TGF- β)は、骨基質中に多く存在し、破骨細胞による骨吸収により骨から放出され、骨芽細胞を活性化させる骨リモデリングにおけるカップリング因子であり、歯根形成を担う象牙芽細胞の分化にも Smad2/3 の活性化を介した TGF- β シグナル伝達が不可欠であることがわかっている。今回の論文で筆者らは、破骨細胞(骨吸収)と骨芽細胞(骨形成)のカップリング因子である TGF- β 1 が、破骨細胞(歯槽骨吸収)と象牙芽細胞(歯根形成)の相互作用にも適用するのではないかと仮説を立てた。そして、大理石骨病モデルの Atp6i 欠損マウスを用いて、破骨細胞による歯槽骨吸収で放出された TGF- β 1 が象牙芽細胞の分化および歯根形成に関与する可能性を示している。Atp6i 欠損マウス (Atp6i^{-/-}) では、ヘルトウィッチ上皮鞘(HERS)の進行が減少することで歯根形成が停止し、根の形成に関与する歯原性細胞の増殖と分化が大幅に低下することが確認された。Atp6i^{-/-}では、歯槽骨における象牙芽細胞分化マーカー遺伝子(Col1a1、Nfic、Dspp、および Osx) の発現および Smad2/3 の活性化が大幅に減少し、TGF- β シグナル伝達が阻害されることがわかった。以上のことから破骨細胞の機能不全による歯槽骨基質からの TGF- β 1 放出の防止が、根尖象牙芽細胞の分化障害を介して大理石病に関連した根形成を引き起こす可能性があることを示している。したがって、この研究は、TGF- β 1 /Smad2/3 が象牙芽細胞の分化と歯根形成を調節する重要なシグナル伝達経路であることを明らかにし、歯根再生に対する将来の治療アプローチに貢献する可能性がある。

2023 年 9 月 13 日 石田 昌義 抄読

cGAS–STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration.

M F Gulen, N Samson, A Keller, M Schwabenland, C Liu, S Glück, V V Thacker, L Favre, B Mangeat, L J Kroese, P Krimpenfort, M Prinz, A Ablasser.

Nature. 620: 374-380, 2023

cGAS-STING は加齢に関連した炎症と神経変性を促進する

低グレードの炎症は老年期の特徴であり、加齢に伴う機能障害や疾患の中心的な要因である 1。加齢に伴う炎症には複数の因子が関与している可能性がある 2; しかしながら、異常な炎症シグナルを伝達する分子経路や、それらが自然老化に及ぼす影響については不明な点が多い。しかし、異常な炎症シグナルを伝達する分子経路や、自然老化におけるその影響については、まだ不明な点が多い。ここで我々は、cGAS-STING シグナル伝達経路が、DNA3 に対する免疫感知を仲介し、加齢に伴う慢性炎症と機能低下の重要な促進因子であることを明らかにした。STING の遮断は、ヒトの老化細胞や老化組織の炎症表現型を抑制し、マウスの複数の末梢臓器や脳における老化に関連した炎症を減弱させ、組織機能の改善につながる。加齢脳に焦点を当て、STING の活性化が反応性ミクログリアの転写状態、神経変性、認知機能低下を引き起こすことを明らかにした。乱れたミトコンドリアから放出された細胞質 DNA は、老齡ミクログリアにおいて cGAS 活性を誘発し、老化脳において cGAS-STING シグナルが関与するメカニズムを定義した。cGAS 機能獲得モデルマウスのミクログリアと海馬の単核 RNA 配列決定解析から、ミクログリアにおける cGAS の関与は、バイスタンダー細胞の炎症、神経毒性、記憶能力障害につながる加齢に伴う転写ミクログリア状態を指示するのに十分であることが示された。我々の発見は、cGAS-STING 経路が末梢臓器および脳における加齢に関連した炎症のドライバーであることを立証し、cGAS-STING シグナル伝達を遮断することが、高齢期の神経変性過程を阻止する潜在的な戦略であることを明らかにした。

2023 年 9 月 20 日 中村浩彰 抄読

Tmem2 deficiency leads to enamel hypoplasia and soft enamel in mouse

P Nag, T Inubushi, J I Sasaki, T Murotani, S Kusano, Y Nakanishi, Y Shiraishi, H Kurosaka, S Imazato, Y Yamaguchi, T Yamashiro.

J Dent Res. 102: 1162-1171, 2023

Tmem2 欠損マウスはエナメル質低形成と石灰化不全を示す

Transmembrane protein 2 (TMEM2) は、新規細胞表面ヒアルロニダーゼで、胚形成中に重要な役割を果たすことが示されている。一方、細胞外マトリックス成分であるヒアルロン酸 (HA) は、歯周組織の構造的および生理学的機能に寄与していることが報告されている。本論文は、Tmem2 発現が前エナメル芽細胞、形成期エナメル芽細胞および成熟期エナメル芽細胞にみられたことから、その機能について解析したものである。著者らは、Tmem2-Flag knock-in マウスを用いて、TMEM2 タンパクが形成期エナメル芽細胞の近位端、遠位端の細胞膜、中間層の細胞膜に、ヒアルロン酸 (HA) は中間層とエナメル髓の領域に局在することを明らかにした。Tmem2-CKO (K14-Cre; Tmem2 fl/fl) マウスの歯は、エナメル質の厚さが大幅に減少し、重度のエナメル質形成異常を示すことがマイクロ CT 解析により明らかとなった。また、Tmem2-CKO マウスではエナメルマトリックスタンパク質の発現が著しく低下し、不規則なエナメル小柱の構造と石灰化度の低下から、TMEM2 はエナメル芽細胞の分化とエナメル基質の石灰化に関与することがわかった。組織学的評価により、Tmem2-CKO マウスのエナメル芽細胞間、エナメル芽細胞と中間層細胞の細胞間接着が弱いこと、エナメル芽細胞層の HA 蓄積、インテグリン α 1、ビンキュリン、クローディン 1 局在の低下から、細胞間、細胞基質間接着に異常が生じているのではないかと考察している。さらに、in vitro で、mHAT9d マウスエナメル芽細胞株を用いた Tmem2 欠損により、HA 含有基質への細胞基質間接着が障害されることを確かめている。以上の結果から、TMEM2 は HA を分解することにより、エナメル芽細胞、中間層の細胞間、細胞基質間接着を制御し、エナメル芽細胞の分化、エナメルタンパク質の分泌、石灰化に重要な役割を担っていると結論付けている。TMEM2 は、ヒアルロニダーゼ以外にも細胞内情報伝達に関与している報告もあり、今後の研究が待たれるところである。

2023 年 9 月 20 日 中道裕子 抄読

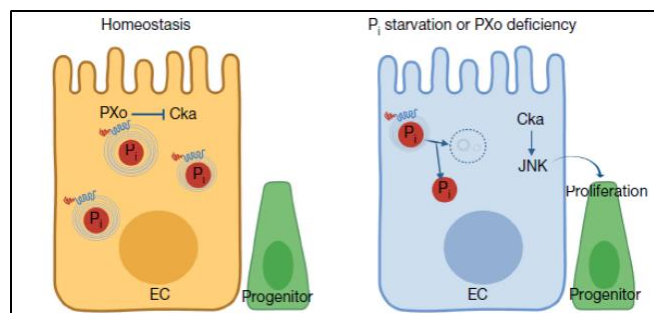
A phosphate-sensing organelle regulates phosphate and tissue homeostasis

C Xu, J Xu, H-W Tang, M Ericsson, J-H Weng, J DiRusso, Y Hu, W Ma, J M Asara, N Perrimon.

Nature. 617:798-806, 2023

リン酸を感知するオルガネラが、リン酸と組織のホメオスタシスを制御する。

無機リン酸(Pi)は、生命にとって不可欠な分子の一つである。しかし、動物組織における細胞内の Pi 代謝やシグナル伝達についてはほとんど知られていない。著者らは、ショウジョウバエの消化器上皮において、慢性的な Pi 飢餓が過増殖を引き起こすという観察結果を受け、Pi 飢餓が Pi トランスポーターPXo(哺乳類 XPR1 オルソログ)の発現抑制を引き起こすことを突き止めた。Pi 飢餓と同様に、PXo 欠損は中腸の過増殖を引き起こした。興味深いことに、免疫染色と超微細構造解析により、PXo は非典型的な多層膜オルガネラ(PXo ボディ)を特異的にマーキングすることが示された。さらに、フェルスター共鳴エネルギー移動(FRET)ベースの Pi センサーによる Pi イメージングにより、PXo が細胞質 Pi レベルを制限していることを明らかにした。PXo ボディの生成には PXo が必要であり、Pi 飢餓になると分解されることがわかった。また、PXo ボディのプロテオミクスおよびリポミクス解析は、細胞内の Pi 予備保管庫としての特徴を明らかにした。すなわち、PXo ボディの分解は、細胞質 Pi を増加させる補償機構として、Pi 飢餓が PXo の発現抑制と PXo ボディの分解を誘発する。最後に、PXo ノックダウンや Pi 飢餓による過増殖のメディエーターとして、STRIPAK 複合体と JNK シグナルの構成要素である connector of kinase to AP-1 (Cka) を同定した。本研究は、PXo ボディが細胞質 Pi レベルの重要な制御因子であることを明らかにし、Pi 依存的な PXo-Cka-JNK シグナル伝達カスケードが組織の恒常性を制御していることを明らかにするものである。



2023 年 9 月 27 日 山下照仁 抄読

The XIST lncRNA is a sex-specific reservoir of TLR7 ligands in SLE.

J D Crawford, H Wang, D Trejo-Zambrano, R Cimbrow, C C Talbot Jr, M A Thomas, A M Curran, A A Girgis, J T Schroeder, A Fava, D W Goldman, M Petri, A Rosen, B Antiochos, E Darrah.

JCI insight. 8: e169344, 2023

XIST lncRNA は SLE における TLR7 リガンドの性特異的リザーバーである

全身性エリテマトーデス(SLE)は、男性よりも女性の方が9倍も多く罹患する、劇的に性差のある全身性自己免疫疾患である。自己 RNA による toll-like receptor 7 (TLR7) の活性化は、SLE における I 型インターフェロン (IFN) の異常産生につながる中心的な発症プロセスであるが、TLR7 のリガンドとなる特異的な RNA 分子は明らかにされていない。本研究では、カノニカル TLR7 刺激モチーフを含む、女性特異的な内因性 RNA を同定しようと試みた。遺伝子発現データと TLR7 の既知の配列特異性を用いた解析から、女性特異的 X-inactive specific transcript (XIST) ロング・ノンコーディング RNA を、SLE における TLR7 リガンドのユニークで豊富な供給源として同定した。XIST RNA は TLR7 依存的に形質細胞 DC による IFN α 産生を刺激した一方で、XIST の欠失は全細胞 RNA の TLR7 活性化能を低下させた。XIST レベルは、対照群と比較して、女性 SLE 患者の白血球で上昇し、疾患活動性および IFN シグネチャーと正の相関を示していた。また、in vitro で瀕死の細胞から放出された細胞外小胞に濃縮されていた。XIST は IFN 誘導性ではなかったことから、XIST が SLE における IFN の結果ではなく、むしろドライバーであることを示唆している。本研究は、SLE における女性特異的危険シグナルとして、XIST RNA の新たな役割が明らかになった。

2023 年 9 月 27 日 高橋拓実 抄読

Decline in IGF1 in the bone marrow microenvironment initiates hematopoietic stem cell aging

K Young, E Eudy, R Bell, M A Loberg, T Stearns, D Sharma, L Velten, S Haas, M-D Filippi, J J Trowbridge.

Cell Stem Cell. 28:1473-1482, 2021

骨髄における IGF-1 の減少により血液幹細胞老化が始まる。

加齢に伴う造血幹細胞(HSC)機能の低下は、血液および免疫系の健康期間を短縮させる。高齢になっても健康を維持するには、HSC の老化を引き起こす事象の性質と開始タイミングを理解する必要がある。マウスを使った横断研究により、HSC と造血の老化の特徴が中年までに蓄積し始めること、そして中年の骨髄(BM)微小環境が造血の老化を誘発し、造血の老化を引き起こすことを発見した。偏見のないアプローチを使用して、局所的な中年期の BM 微小環境における長寿関連分子 IGF1 のレベルの低下が、HSC の老化を引き起こす要因であることを発見した。IGF1 による中年 HSC の直接刺激は、ミトコンドリア活性の回復など、老化の分子的小および機能的特徴を回復させた。したがって、IGF1 の低下は長寿をサポートしますが、我々の研究は、これが HSC 機能を損ない、造血の健康寿命を短縮することを示した。