

2022 年 4 月 6 日 中村 浩彰 抄読

MSX1 drives tooth morphogenesis through controlling Wnt signaling activity

J-M Lee, C Qin, O H Chai, Y Lan, R Jiang, H-J E Kwon.

J Dent Res. 101: 832-839, 2022

MSX1 は Wnt シグナル活性を制御して、歯の発生を進行させる

Msx1^{-/-}マウスでは歯の発生が蕾状期で停止することから、ホメオボックス転写因子 Msx1 は歯の初期発生を制御する転写因子と考えられている。一方、古典的 Wnt シグナルに関与する転写因子 Lef1 欠損マウスでも蕾状期で歯の発生が停止すること、Wnt アンタゴニストである Sostdc1/Wise を欠損したマウスでは過剰歯が生じることから、歯の発生における古典的 Wnt シグナルの重要性も指摘されている。本論文は、Msx1^{-/-}マウスにおいて Wnt アゴニストである DKK2 や Sostdc1 を欠損させると、Wnt シグナルが促進され、歯胚発生は帽状期まで進行することを明らかにし、Msx1 の下流で Wnt シグナルが活性化されることが歯の発生に重要であると結論づけている。著者らは、Msx1^{-/-};Sostdc1^{-/-}マウスを解析し、上顎臼歯の発生が形態学的に帽状期まで進行し、エナメル結節のマーカーである Shh, FGF3, 4 発現も回復していることを見いだした。しかし、Sostdc1 の発現は Msx1^{-/-}マウスの歯胚では増加しないにもかかわらず、なぜ Msx1^{-/-};Sostdc1^{-/-}マウスの歯の発生が帽状期まで進行する理由については言及していない。ついで、Msx1^{-/-};Sostdc1^{-/-}マウスの歯胚では、間葉で異所性の Dkk2 発現上昇がみられたことから、Msx1^{-/-};Dkk2^{-/-}および Msx1^{-/-};Dkk2^{-/-};Sostdc1^{-/-}マウスを解析した。Msx1^{-/-};Dkk2^{-/-}マウスでは上顎臼歯の発生がレスキューされ、Msx1^{-/-};Dkk2^{-/-}; Sostdc1^{-/-}マウスでは、上顎および下顎臼歯の発生がレスキューされることを明らかにした。以上のことから、Msx1 は Dkk2 や Sostdc1 などの Wnt アンタゴニスト発現を抑制して、Wnt シグナルの活性化を促すことにより歯の発生を帽状期へ進行させるのではないかと考察している。また、上顎と下顎でレスキューの結果が異なるのは、他の Wnt antagonist の発現量に差があるのではないかと推測している。

2022 年 4 月 6 日 中道 裕子 抄読

Pro-cachectic factors link experimental and human chronic kidney disease to skeletal muscle wasting programs

F Solagna, C Tezze, M T Lindenmeyer, S Lu, G Wu, S Liu, Y Zhao, R Mitchell, C Meyer, S Omairi, T Kilic, A Paolini, O Ritvos, A Pasternack, A Matsakas, D Kyllies, J S Z Wiesch, J-E Turner, N Wanner, V Nair, F Eichinger, R Menon, I V Martin, B M Klinkhammer, E Hoxha, C D Cohen, P-L Tharaux, P Boor, T Ostendorf, M Kretzler, M Sandri, O Kretz, V G Puelles, K Patel, T B Huber.

J Clin Invest. 131: e135821, 2021

悪液質促進因子アクチビン A は、実験的およびヒト慢性腎臓病 (CKD) と骨格筋消耗プログラム連関の担い手である

骨格筋の消耗は、慢性腎臓病(CKD)において共通に併存する症状であり、病状悪化と死亡率増加をもたらす。しかしながら、腎臓と筋肉機能の関係への我々の理解は乏しい状況にある。そこで著者らは、CKD における骨格筋消耗メカニズムを明らかにするため、補完的臓器間アプローチを採用した。そして、アクチビン A を含む可溶性悪液質因子の合成と血中濃度の上昇を見出し、アクチビン A が、実験的 CKD およびヒト CKD を骨格筋消耗プログラムへと直接結びつける要因であることを示した。シングルセルシーケンシングデータは、アクチビン A が極めて限局された腎臓細胞集団、すなわち CKD 特有の線維芽細胞と傍糸球体装置において高発現していることを示していた。著者らは、「永続的に増加した悪液質因子の腎臓における産生が、腎臓クリアランスの欠如と相まって、腎臓・筋肉間シグナル伝達悪循環を促進し、ますます血中に悪液質因子が滞留し、ついには骨格筋の消耗を引き起こす」というモデルを提唱した。可溶性アクチビン受容体 IIB 型リガンドトラップ、さらには筋肉特異的なアデノ随伴ウイルス感染を介した ACVR2A/B のダウンレギュレーションによるアクチビン A の全身的な薬理的遮断は、様々な実験的 CKD モデルにおいて、筋肉の消耗を予防した。この結果は、アクチビン A が CKD 誘発性悪液質の重要な要因であることを示唆する。要約すると、著者らは腎臓と筋肉間のクロストークを明らかにし、CKD における骨格筋消耗に対する有望な治療戦略として、アクチビンシグナル伝達の調節を提唱している。

2022 年 4 月 13 日 石田 昌義 抄読

Locus-specific induction of gene expression from heterochromatin loci during cellular senescence

K Tomimatsu, D Bihary, I Olan, A J Parry, S Schoenfelder, A S L Chan, G S C Slater, Y Ito, P J Rugg-Gunn, K Kirschner, C Bermejo-Rodriguez, T Seko, H Kugoh, K Shiraishi, K Sayama, H Kimura, P Fraser, M Narita, S A Samarajiwa, M Narita.

Nat Aging. 2 : 31-45, 2022.

細胞老化に伴うヘテロクロマチン遺伝子座からの遺伝子発現の軌跡特異的誘導

老化は、ヘテロクロマチンの再編成を伴う運命的な状態である。系統に適した遺伝子は一時的に facultative heterochromatin によって抑制されるが、系統に適さない遺伝子の安定なサイレンシングには、しばしば構成的なヘテロクロマティックな目印であるヒストン H3 リジン 9 トリメチル化 (H3K9me3) が関与している。これらのヘテロクロマティック遺伝子が、老化の過程でどのような運命をたどるかは不明である。本研究では、LCE2 皮膚遺伝子に代表される少数の系統不適合遺伝子が、線維芽細胞の H3K9me3 領域から老化中に脱抑制されることを示す。DNA FISH 実験により、増殖細胞では核周辺に凝縮しているこれらの遺伝子座が、老化の過程で脱抑制されることが明らかになった。遺伝子座の解体は LCE2 の発現には不十分であり、p53 と C/EBP β シグナルが必要である。NLRP3 は、マクロファージでは開いた位相的関連ドメイン (TAD) から主に発現しているが、老化した線維芽細胞では、それを含む H3K9me3 リッチ TAD の局所的破壊により、抑制も解除されている。NLRP3 は、老化や加齢に伴う炎症性サイトカインシグナルの増幅に関与しており、老化細胞における「寛容な」H3K9me3 領域からの遺伝子誘導の機能的関連性が浮き彫りになっている。

2022 年 4 月 13 日 石 莉楠 抄読

Macrophage-released ADAMTS1 promotes muscle stem cell activation

H Du, C-H Shih, M N Wosczyzna, A A Mueller, J Cho, A Aggarwal, T A Rando, B J Feldman.

Nat Commun, 22: 669, 2017.

マクロファージから放出される ADAMTS1 は筋幹細胞の活性化を促進する

サテライト細胞として知られる筋幹細胞の協調的な活性化は、出生後の筋肉の成長と再生に重要である。筋幹細胞ニッチはサテライト細胞の活性化状態を調節するために中心的役割を果たす。しかし、これを調整する細胞外シグナルはよくわかっていない。本論文では、筋肉損傷部位のマクロファージが ADAMTS1 の発現を介してサテライト細胞の活性化を誘導することを示した。マクロファージにおける Adamts1 の過剰発現は、サテライト細胞の活性化を増加させ、若いマウスの筋肉再生を改善した。Notch シグナルはサテライト細胞の幹細胞性を保つことが知られる。ADAMTS1 はメタロプロテイナーゼ活性依存的に NOTCH1 を分解した。その結果、Notch シグナル伝達が低下し、サテライト細胞の分化と増殖が促進された。これらの結果は、ADAMTS1 がサテライト細胞活性化の強力な細胞外調節因子であることを示した。

2022 年 4 月 20 日 平賀 徹 抄読

Elimination of fluorescent protein immunogenicity permits modeling of metastasis in immune-competent settings.

C A. Grzelak, E T Goddard, E E Lederer, K Rajaram, J Dai, R E Shor, A R Lim, J Kim, S Beronja, A P.W. Funnell, C M Ghajar.

Cancer Cell. 40: 1-2, 2022.

蛍光タンパク質の免疫原性を排除することで、免疫能力のある環境での転移形成が可能となる

(※抄録なし)

2022 年 4 月 20 日 吉田 明弘 抄読

Obesity alters pathology and treatment response in inflammatory disease.

S P Bapat, C Whitty, C T Mowery, Y Liang, A Yoo, Z Jiang, M C Peters, L-J Zhang, I Vogel, C Zhou, V Q Nguyen, Z Li, C Chang, W S Zhu, A T Hastie, H He, X Ren, W Qiu, S G Gayer, C Liu, E J Choi, M Fassett, J N Cohen, J L Sturgill, L E C Alexander, J M Suh, C Liddle, A R Atkins, R T Yu, M Downes, S Liu, B S Nikolajczyk, I-K Lee, E Guttman-Yassky, K M Ansel, P G Woodruff, J V Fahy, D Sheppard, R L Gallo, C J Ye, R M Evans, Y Zheng, A Marson.

Nature. 604: 337-342, 2022.

肥満は炎症性疾患の病態と治療への反応性を変化させる。

長年の研究により、T 細胞の分化を制御するサイトカインのシグナル伝達と転写経路が解明され、さまざまな自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患に有効な標的生物学的治療への道が開かれた。最近のエビデンスは、肥満と代謝性疾患も免疫系に影響を与える可能性があることを示しているが、免疫療法の効果に対するメカニズムと影響はほとんどわかっていない。ここでは、アトピー性皮膚炎の 2 つのモデルを使用して、痩せたマウスと肥満のマウスが著しく異なる免疫応答をすることを示す。肥満は、アトピー性皮膚炎に関連する古典的な 2 型 T ヘルパー (Th2) 優勢疾患を、顕著な Th17 炎症を伴うより重篤な疾患に変換した。また、Th2 サイトカインを標的とする生物学的療法に対する多様な反応がみられた。これは、痩せたマウスには強力に効果があったが、肥満マウスでは疾患を悪化させた。ゲノムワイド分析と組み合わせたシングルセル RNA 配列決定により、痩せたマウスと比較して、肥満マウスの Th2 細胞における核内受容体ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体- γ (PPAR γ) の活性の低下が明らかになった。T 細胞における PPAR γ のコンディショナルノックアウトは、PPAR γ が、in vivo での Th 応答を Th2 優勢状態に集中させ、異常な非 Th2 炎症を防ぐために必要であることを明らかにした。小分子 PPAR γ アゴニストによる肥満マウスの処置は、Th17 病態を制限し、抗 Th2 抗体による治療を可能にした。これらの研究は、免疫疾患に対する肥満の影響を明らかにし、肥満によって引き起こされる免疫調節不全を標的とする医療アプローチを示唆している。

2022 年 4 月 27 日 上原 俊介 抄読

Sialylation of TLR2 initiates osteoclast fusion.

C Dou, G Zhen, Y Dan, M Wan, N Limjunyawong, X Cao.

Bone Res. 10:24, 2022

TLR2 のシアル化が破骨細胞融合を開始する

破骨細胞形成の分子制御はまだ明確に解明されていない。本論文では、Siglec15-TLR2 結合によって媒介される細胞認識のプロセスが不可欠であり、RANKL を介した破骨細胞形成における細胞融合に先んじて生じることを示す。Siglec15 は、破骨細胞の骨吸収を調節することが示されている。ただし、Siglec15 の受容体は同定されておらず、破骨細胞機能において、Siglec15 が関与するシグナル伝達メカニズムは不明なままである。我々は、Siglec15 がその受容体としてシアル化 TLR2 に結合すること、破骨細胞系列にコミットしたマクロファージの Siglec15 にシアル化 TLR2 が結合すると、破骨細胞形成のための細胞融合が開始されること、その過程において、シアル酸は、シアリルトランスフェラーゼ ST3Gal1 によって TLR2 に転移することを見出した。興味深いことに、マクロファージにおける Siglec15 の発現は M-CSF によって活性化されたが、ST3Gal1 の発現は RANKL によって誘導された。マクロファージにおける Siglec15 特異的欠失とシアリダーゼの大腿骨内注射の両方が細胞認識を無効にし、破骨細胞形成のための、細胞認識に引き続く細胞融合を減少させ、マウスの骨形成を増加させた。したがって、我々の結果は、シアル化 TLR2 の Siglec15 への結合によって媒介される細胞認識が破骨細胞形成のための細胞融合を開始することを明らかにしている。

2022 年 5 月 11 日 岩本 莉奈 抄読

Neuropilin 1 regulates bone marrow vascular regeneration and hematopoietic reconstitution

C M Termini, A Pang, T Fang, M Roos, V Y Chang, Y Zhang, N J Setiawan, L Signaevskaia, M Li, M M Kim, O Tabibi, P K Lin, J P Sasine, A Chatterjee, R Murali, H A Himburg, J P Chute.

Nat Commun. 12: 6990, 2021

ニューロピリン 1 は骨髄血管再生及び造血再構成を調節する

電離放射線療法と化学療法は造血幹細胞を枯渇させ、造血幹細胞 (HSC) が存在する血管ニッチを損傷する。HSC の再生は、無傷の骨髄 (BM) 血管ニッチからのシグナルを要求するが、BM 血管ニッチ再生をコントロールするメカニズムは理解に乏しいままである。私達は、BM 血管内皮細胞は骨髄破壊に应答してセマフォリン 3A (SEMA3A) を分泌し、SEMA3A はその受容体であるニューロピリン 1 (NRP1) を介したシグナル伝達、及びサイクリン依存性キナーゼ 5 (Cdk5) の活性化を介して BM 内皮細胞に p53 を介したアポトーシスを誘導することを報告する。内皮細胞特異的 Nrp1 又は Sema3a 欠損、抗 NRP1 抗体投与は、BM 内皮細胞アポトーシスを抑制し、BM 血管再生を加速し、それに応じて放射線照射マウスの造血再構成を促進する。NRP1 阻害に应答して、BM 内皮細胞は、Wnt シグナル増幅タンパク質である R スポンジン 2 の発現と分泌を増加させる。抗 R スポンジン 2 の全身投与は、NRP1 阻害に应答して生じる HSC の再生と造血の再構成を阻害する。SEMA3A-NRP1 シグナル伝達は、骨髄抑制後の BM 血管退縮を促進し、BM 内皮細胞における SEMA3A-NRP1 シグナル伝達の治療的阻害は、生体内での血管および造血再生を促進する。

2022 年 5 月 11 日 堀部 寛治 抄読

Precise druggability of the PTH type 1 receptor

I Sutkeviciute, J Y Lee, A D White, C S Maria, K A Peña, S Savransky, P Doruker, H Li, S Lei, B Kaynak, C Tu, L J Clark, S Sanker, T J Gardella, W Chang, I Bahar, J-P Vilardaga.

Nat Chem Biol. 18: 272-280, 2022

PTH1 受容体に的確な創薬可能性

クラス B に分類される G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は、膜貫通ドメインの深部にあるペプチドリガンド結合ポケット、細胞膜外ドメインを有する構造が、非ペプチド性低分子リガンドの同定と開発を制限し、クラス B-GPCR を低分子化合物による治療標的とするのを難しくしている。筆者らは、クラス B-GPCR である副甲状腺ホルモン 1 型受容体 (PTHrP) を対象に、分子動力学シミュレーションと弾性ネットワークモデルを組み合わせた解析手法を開発し、それが PTHrP の薬理作用を効果的に解析できることを証明した。筆者らは、PTHrP にリガンド結合後に受容体の動態を制御する重要な部位を発見した。また、この部位に選択的に結合し、PTHrP シグナルを負に制御するアロステリック (リガンド結合した受容体からのシグナルの強度を変化させる) な低分子を同定した。この研究は、正確な創薬可能部位を検出し、新規治療候補としての小分子の発見を促進するために GPCR に拡張できる PTHrP シグナル伝達のアロステリック調節因子を同定するための計算パイプラインを提供する。

2022 年 5 月 18 日 石田 昌義 抄読

Destabilizing heterochromatin by APOE mediates senescence.

H Zhao, Q Ji, Z Wu, S Wang, J Ren, K Yan, Z Wang, J Hu, Q Chu, H Hu, Y Cai, Q Wang, D Huang, Z Ji, J Li, J C I Belmonte, M Song, W Zhang, J Qu, G-H Liu.

Nat Aging. 2: 303-316, 2022

APOE によるヘテロクロマチンの不安定化が老化を媒介する

アポリポ蛋白質 E (APOE) は、リポ蛋白質粒子の構成成分であり、コレステロールや他の脂質の恒常性維持に機能している。APOE はヒトの長寿やアルツハイマー病と遺伝的に関連しているが、老化におけるそのメカニズム的な役割はほとんどわかっていない。我々は、ヒトの遺伝的老化モデル、ストレス誘発老化モデル、生理的老化モデルを用いて、幹細胞のホメオスタシスと老化における APOE 駆動の過程を探索した。加齢ヒト間葉系前駆細胞 (MPC) において、APOE の蓄積が細胞老化のドライバーであることを報告する。一方、CRISPR-Cas9 を用いた APOE の欠失は、ヒト MPC に細胞老化に対する抵抗性を付与することがわかった。その結果、APOE がヘテロクロマチンの不安定化因子として機能することを見出した。具体的には、APOE の増加は、オートファジー-リゾソーム経路を介して核ラミナタンパク質とヘテロクロマチン関連タンパク質 KRAB-associated protein 1 の分解を引き起こし、その結果ヘテロクロマチンが破壊され老化が引き起こされるというものである。以上のことから、APOE が老化のエピジェネティックなメディエーターであることが明らかとなり、老化に関連する疾患を改善するための潜在的な標的を提供することができた。

2022 年 5 月 18 日 小出 雅則 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

慢性炎症時に誘導される特異的な破骨細胞前駆細胞は、炎症性骨量減少に関与する高活性な破骨細胞を生じる

破骨細胞活性の上昇は、慢性炎症性疾患中の炎症性骨喪失 (IBL) の主な原因です。ただし、炎症性に応答する特定の破骨細胞前駆細胞 (OCP) と IBL の関係は明確ではありません。著者らは、2 つの異なる OCP サブセットを特定した。慢性炎症中に誘発された Ly6ChiCD11bhi 炎症性 OCP (iOCP) と、変化しない恒常性 Ly6ChiCD11blo OCP (hOCP) です。OCP の機能およびプロテオミクスの評価により、iOCP はまれであり、通常の条件下では破骨細胞形成能が低いですが、慢性炎症中に拡大し、骨吸収活性が増強された OC を形成することを明らかにした。対照的に、hOCP は豊富で、通常の条件下では高い破骨細胞形成能を示しましたが、活性の低い OC を生成し、炎症環境に反応しなかった。iOCP 由来の破骨細胞は、hOCP 由来よりも高レベルの骨吸収活性および高エネルギーの代謝性タンパク質を発現した。更に、TNF- α および S100A8/A9 タンパク質を、慢性炎症時の iOCP を制御する因子として特定した。Tnf- α -KO マウスにおいて IBL が減弱し、iOCP の応答も減弱することを示した。まとめると、IBL 誘導における iOCP の中心的な役割を示唆した。今後、iOCP が骨粗鬆症や他の病態モデルで検証され、その重要性が明確になることを期待したい。

2022 年 5 月 25 日 西田 大輔 抄読

Bioinspired porous microspheres for sustained hypoxic exosomes release and vascularized bone regeneration

Y Gao, Z Yuan, X Yuan, Z Wan, Y Yu, Q Zhan, Y Zhao, J Han, J Huang, C Xiong, Q Cai.

Bioact Mater. 14:377-388, 2022

持続的な低酸素誘発エクソソームの放出と血管新生を伴う骨再生のための生態模倣性多孔質ミクロスフェア

間葉系幹細胞 (MSC) から分泌される、エクソソーム (Exo) は、細胞から分泌される小さな (直径 30~150 nm) 細胞外小胞であり、mRNA、miRNA、タンパク質などを送達することにより組織再生に寄与する。また、MSC の低酸素培養により、成長因子の分泌や細胞外小胞の放出が促進され、治療効果を高めることが知られている。しかし、エクソソームの限定された治療効果や送達方法などの課題が残っている。今回の論文では、低酸素培養したヒト剥離乳歯 (SHED) 由来のエクソソーム (hypoxic exosomes :H-Exo) をポリドーパミン処理した多孔質ミクロスフェア (PMS-PDA) に吸着させ骨欠損部に移植し、再生能を評価している。包括的なプロテオミクス解析により、低酸素培養が SHED のからのエクソソームの分泌亢進を誘導できることを確認し、H-Exo が細胞接着、VEGF シグナル伝達経路、甲状腺ホルモン合成を上方制御することで、骨の再生を促進する可能性が示された。そこで筆者らは、注射による骨欠損への持続放出動態による低酸素エクソソームの効果的な送達を可能にするプラットフォーム技術として PMS-PDA を新たに開発した。PMS-PDA が、エクソソームを効果的に吸着し、高い生理活性を持っている H-Exo を持続的に放出できることを確認した。これをラット頭蓋骨欠損部に使用したところ、血管新生、骨の再生を効率的に誘導することができた。これらの発見は、H-Exo と PMS-PDA の組み合わせによるエクソソーム送達組織再生の誘導に効果的であり、エクソソームによる治療を臨床応用できる可能性を示している。

2022 年 5 月 25 日 中道 裕子 抄読

Aged bone matrix-derived extracellular vesicles as a messenger for calcification paradox

Z-X Wang, Z-W Luo, F-X-Z Li, J Cao, S-S Rao, Y-W Liu, Y-Y Wang, G-Q Zhu, J-S Gong, J-T Zou, Q Wang, Y-J Tan, Y Zhang, Y Hu, Y-Y Li, H Yin, X-K Wang, Z-H He, L Ren, Z-Z Liu, X-K Hu, L-Q Yuan, R Xu, C-Y Chen, H Xie.

Nat Commun. 13:1453, 2022

老化した骨の基質由来細胞外小胞は、石灰化パラドクスの伝達役として働く

骨髄間葉(幹/間質)細胞(BMSCs)が骨芽細胞へ分化せずに脂肪細胞へ分化することは、加齢および閉経に伴う骨髄脂肪化および骨粗鬆症の要因となる。血管石灰化は骨粗鬆症に伴い頻繁に認められ、骨と血管の石灰化度に関しては「石灰化パラドクス」と呼ばれる矛盾した関係性が存在する。本論文は、骨吸収中に老化した骨基質から放出される細胞外小胞(AB-EVs)が、BMSCs を骨形成よりも脂肪生成へと向かわせるのと同時に、血管平滑筋細胞の石灰化を亢進することを示した。AB-EVs の静脈内または髄内投与は、骨形成-脂肪生成の不均衡を促進し、若齢と老齢マウスの双方においてビタミン D3(VD3)誘導性の血管石灰化を増悪させた。骨吸収阻害薬であるアレンドロネート(ALE)は、AB-EVs の放出を低下させ、老化および卵巣切除によって誘発される骨形成-脂肪生成の不均衡を軽減した。VD3 を投与した老齢卵巣切除マウスにおいて、ALE は VD3 による血管石灰化の悪化を抑制した。マイクロ RNA である MiR-483-5p と miR-2861 は、AB-EVs 中に豊富に存在し、AB-EVs によって誘導される骨形成-脂肪生成の不均衡と血管石灰化の悪化に不可欠であることがわかった。本研究は、AB-EVs が miR-483-5p と miR-2861 を運搬することで、石灰化パラドクスの伝達役としての役割を果たすことを明らかにした。

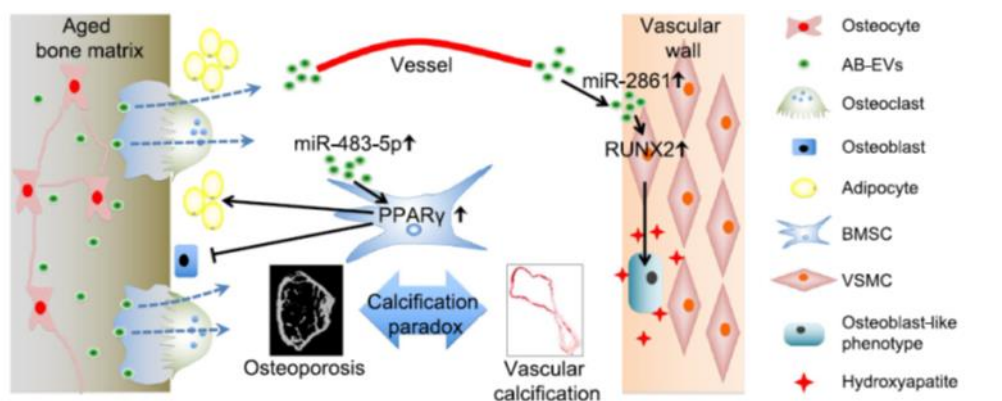


図 老化した骨から放出される細胞外小胞の役割

2022 年 6 月 1 日 中村 浩彰 抄読

Improved Fluorescent Proteins for Dual-Colour Post-Embedding CLEM

D Peng, N Li, W He, K R Drasbek, T Xu, M Zhang, P Xu.

Cells. 11: 1077, 2022

二重標識 CLEM (Correlative light and electron microscopy)に応用できる蛍光タンパクの開発

CLEM (correlative light and electron microscopy) は同一切片で、光学顕微鏡の蛍光画像と電子顕微鏡画像を得る微細形態学的手法である。しかし、固定、OsO₄ 後固定、脱水、Epon 樹脂包埋などの電子顕微鏡試料作製過程で、多くの蛍光タンパクは発光力を失ってしまうため、現時点ではこの手法に有用な蛍光タンパクの開発を行っている段階である。著者らは、CLEM に有用な緑色蛍光タンパクとして、mEosEM-E を作製している。Epon 樹脂は緑色の自家蛍光を有しており、このバックグラウンドを mEosEM-E を用いたサブトラクション法により解決している。また、いくつかの赤色蛍光タンパクを検討した結果、mScarlet-H が最も優れていることがわかった。これらの結果をもとに、核膜の構成タンパクである laminA を mScarlet-H で、ミトコンドリア基質タンパクを mEosEM-E で標識し、それぞれの構造に一致した二重標識法が可能となった。さらに、核小体を構成する B23 を mEosEM-E で、と Noppo140 を mScarlet-H で標識して解析したところ、核小体の微細構造に対応した局在を明らかにすることができた。CLEM には、蛍光タンパク、電子顕微鏡試料作製などにおいて解決しなければならない課題は多いが、光学顕微鏡像と電子顕微鏡像を一致させて解析できる新たな手法である。細胞系譜解析 (Lineage tracing) に応用できれば、さらなる研究の発展が期待できると思われる。

2022 年 6 月 1 日 山下 照仁 抄読

Maladaptive innate immune training of myelopoiesis links inflammatory comorbidities.

X Li, H Wang, X Yu, G Saha, L Kalafati, C Ioannidis, I Mitroulis, M G Netea, T Chavakis, G Hajishengallis.

Cell. 185:1709-1727, 2022

骨髄造血の自然免疫トレーニングは、炎症性合併症につながる

骨髄媒介性自然免疫 (Bone Marrow-mediated trained innate immunity: BM-mediated TII) は、造血幹細胞および前駆細胞 (HSPC) とその骨髄系子孫細胞の免疫応答が亢進している状態である。著者らは、歯周炎-関節炎連関に代表される炎症性合併症の背景には、不適応な BM-mediated TII があることを明らかにした。マウス実験的歯周炎に関連した全身性炎症において、HSPC のエピジェネティックな再配列が誘導され、炎症に対する高応答性の骨髄系細胞の産生が持続的に促進した。歯周炎によって誘導されたこの表現型は、未炎症マウスへの BM 移植で伝達され、関節炎の誘発によって炎症の反応性と重症度が増加した。HSPC の IL-1 シグナルは、歯周炎による不適応トレーニングに不可欠な因子であった。以上の結果より、炎症性合併症の根底には、骨髄造血細胞の不適応な自然免疫トレーニングがあり、全身的に治療するための薬剤標的となりうる可能性がある。

2022 年 6 月 8 日 平賀 徹 抄読

The oncogene-dependent resistance to reprogramming unveils cancer therapeutic targets.

K Ito, K Nagata, S Ohta, Y Matsuda, T Ukai, I Yasuda, A Ota, R Kobayashi, M Kabata, N Sankoda, T Maeda, K Woltjen, L Yang, R Maruyama, R Katayama, T Yamamoto, Y Yamada.

Cell Rep. 39:110721, 2022

がん遺伝子に依存した初期化耐性が、がん治療標的を明らかにする

転写因子を介した多能性幹細胞への初期化に対する抵抗性は、がん細胞の特徴的な特徴の一つである。ここでは、がん細胞における初期化因子の結合とその後の転写反応のプロファイルを解析し、その背後にあるメカニズムを明らかにする。明細胞肉腫(CCS)を用いて、ドライバー癌遺伝子 EWS/ATF1 が初期化因子を癌特異的なエンハンサーに誘導し、それによって誘発される多能性への転写反応が損なわれることを明らかにした。この初期化因子に対する感受性は、対応する発がん性シグナルを薬理的に阻害した場合、他のがん種でも観察される。この転写の「硬さ」のがん遺伝子依存性を利用して、我々は EWS/ATF1 下流の mTOR シグナル経路を同定し、mTOR 活性を阻害すると in vitro および in vivo で CCS 細胞の増殖が大幅に抑制されることを発見した。この結果は、細胞運命の乱れに対する初期の転写反応が、がん細胞における有効な治療標的を特定するための忠実な読み出しになり得ることを示している。

2022 年 6 月 15 日 吉田 明弘 抄読

Group A Streptococcus induces GSDMA-dependent pyroptosis in keratinocytes.

D L LaRock, A F Johnson, S Wilde, J S Sands, M P Monteiro, C N LaRock.

Nature. 605:527-531, 2022

A 群レンサ球菌はケラチノサイトにガスダーミン A 依存的ピロトーシスを誘導する。

ガスダーミン (GSDM) は、ピロトーシス時に細胞膜を透過性にする孔形成エフェクターのファミリーである。GSDM は、自己阻害性 C 末端ドメインのタンパク質分解除去によって、通常はカスパーゼレギュレーターによって活性化される。しかし、このファミリーのメンバーの 1 つである GSDMA のアクティベーターは不明である。ここでは、主要なヒト病原体である A 群レンサ球菌 (GAS) が、GSDMA 依存性ピロトーシスを誘発するプロテアーゼ病原性因子 SpeB を分泌することを示す。SpeB の GSDMA 切断により、細胞膜に挿入され、細胞溶解性の孔を形成できる活性型アミノ末端フラグメントが放出される。GSDMA は主に皮膚で発現し、SpeB を産生する GAS に感染したケラチノサイトは GSDMA 依存性ピロトーシスで死ぬ。マウスはヒト GSDMA の 3 つのホモログを持ち、トリプルノックアウトマウスは GAS のパンデミック高毒性 M1T1 クローンによる侵襲性感染に対してより感受性が高い。これらの結果は、GSDMA が GAS による侵襲性皮膚感染症に対する免疫防御に重要であることを示している。さらに GSDM が外因性プロテアーゼの直接センサーとして宿主調節因子とは独立して作用できることを示している。SpeB は皮膚細胞内への浸潤と生存に不可欠であるため、これらの結果は GSDMA が、重篤な感染の脅威を示す微生物の病原性活動を直接検出するガードタンパク質と同様に機能できることを示唆している。

2022 年 6 月 15 日 上原 俊介 抄読

SREBP1c-PARP1 axis tunes anti-senescence activity of adipocytes and ameliorates metabolic imbalance in obesity.

G Lee, Y Y Kim, H Jang, J S Han, H Nahmgoong, Y J Park, S M Han, C Cho, S Lim, J-R Noh, W K Oh, C-H Lee, S Kim, J B Kim.

Cell Metab. 34:702-718, 2022

SREBP1c-PARP 軸は脂肪細胞の抗細胞老化活性を調整し肥満における代謝の不均衡を改善する

新たな証拠は、老化細胞の蓄積が代謝障害に関連していることを示している。ただし、肥満における細胞老化の根本的なメカニズムと代謝の結果はあいまいなままである。この研究では、肥満脂肪細胞がゲノムの不安定性を伴う細胞老化感受性細胞であることを発見した。さらに、SREBP1c が、DNA 損傷応答を調節することにより、脂肪細胞のゲノム安定性と細胞老化に重要な役割を果たす可能性があることを発見した。予期せぬことに、SREBP1c は PARP1 と相互作用し、その標準的な脂質生成機能とは独立して、DNA 修復中における PARP1 活性を増強した。SREBP1c の遺伝的枯渇は脂肪細胞の細胞老化を加速し、肥満脂肪組織への免疫細胞の動員をもたらした。これらの有害な影響は、肥満における不健康な脂肪組織のリモデリングとインスリン抵抗性を引き起こした。対照的に、老化脂肪細胞の排除は、脂肪組織の炎症を軽減し、インスリン抵抗性を改善した。これらの発見は、脂肪細胞老化の調節における SREBP1c-PARP1 軸の独特の役割を明らかにし、肥満における老化の代謝的重要性を解釈するのに役立つだろう。

2022 年 6 月 22 日 岩本 莉奈 抄読

Bone marrow sinusoidal endothelium controls terminal erythroid differentiation and reticulocyte maturation

J Heil, V Olsavszky, K Busch, K Klapproth, C I Torre, C Sticht, K Sandorski, J Hoffmann, H Schönhaber, J Zierow, M Winkler, C D Schmid, T Staniczek, D E Daniels, J Frayne, G Metzgeroth, D Nowak, S Schneider, M Neumaier, V Weyer, C Groden, H-J Gröne, K Richter, C Mogler, M M Taketo, K Schledzewski, C Géraud, S Goerdts, P-S Koch.

Nat Commun. 12: 6963, 2021

骨髄類洞内皮細胞は赤血球の終末分化及び網状赤血球成熟をコントロールする

骨髄微小環境内では、内皮細胞(EC)が重要な機能を発揮する。動脈 EC は造血をサポートし、H 型毛細血管は骨形成を誘導する。ここでは、骨髄類洞 EC(BM-SEC)が赤血球形成を積極的に制御することを示す。BM-SEC 制限 Cre マウス系統(Stab2-iCreF3)を使用して作出された安定化した β -カテニンを発現するマウス(Ctnnb1OE-SEC)では、致命的な貧血を発症する。BM-SEC での Wnt シグナル伝達の活性化は、赤芽球サブセット(PIL-PIL)の増加を引き起こすが、成熟赤血球細胞(PV)は減少し、最終的な赤血球分化/網状赤血球成熟の障害を示す。Ctnnb1OE-SEC マウスの造血幹細胞を野生型レシピエントに移植すると、内皮細胞を介した効果による細胞外因性によって引き起こされる致死的な貧血が確認された。Ctnnb1OE-SEC の BM-SEC は、EC 遺伝子発現の変化を伴う異常な類洞分化、類洞周囲の ECM 沈着、貧血で上昇し、血管安定化に関与する FGF23 と DKK2 の内皮細胞発現変異を伴う angiocrine 調節不全をそれぞれ明らかにする。私達の研究は BM-SEC は健康及び疾患における骨髄微小環境で重要な役割を果たすことを実証する。

2022 年 6 月 29 日 堀部 寛治 抄読

Single-Cell Transcriptomic Atlas of Gingival Mucosa in Type 2 Diabetes

Q Wang, W Lin, X Zhou, K Lei, R Xu, X Zhang, Q Xiong, R Sheng, W Song, W Liu, Q Wang, Q Yuan.

J Dent Res. 101: 1654-1664,2022

2 型糖尿病歯肉粘膜におけるシングルセル・トランスクリプトーム・アトラス

口腔粘膜歯肉によるバリアは常に刺激を受けている動的な環境であり、恒常性が破壊されることも多い。その結果、炎症性歯周病が引き起こされる。2 型糖尿病 (T2D) は歯肉バリアの機能不全と関連していると報告されているが、その影響と根本的なメカニズムについて結論は出ていない。ここでは、レプチン受容体欠損マウス (db/db) の歯肉の単一細胞 RNA シーケンス (scRNA-seq) を行い、T2D の状況における歯肉の不均一性を調べた。対照マウスの歯周組織の健康は、主に自然免疫系のリンパ球の濃縮を通じて免疫恒常性を媒介する Krt14+ 発現上皮細胞および Col1a1+ 線維芽細胞の集団によって特徴付けられた。db/db 歯肉は、上皮/間質比の低下とバリアの機能が低下していることがわかった。さらに、db/db マウスの歯肉では、間質、特に線維芽細胞の免疫応答が亢進し、骨髄由来細胞が動員されていることが確認された。scRNA-seq と組織学的分析の両方から、線維芽細胞と好中球間の炎症性シグナルが糖尿病による歯周組織傷害の潜在的な要因であることが示唆された。特に、「免疫様」間質細胞は、db/db マウスにおいて、歯肉の IL-17A 応答性亢進の誘導に関与していたことが明らかになった。筆者らの研究は、転写多様性を持つ「免疫様」線維芽細胞が、糖尿病性歯肉の自然免疫恒常性に関与していることを明らかにした。これらの細胞型が病因として重要な役割を果たす可能性があることを明らかにした。

2022 年 6 月 29 日 小出 雅則 抄読

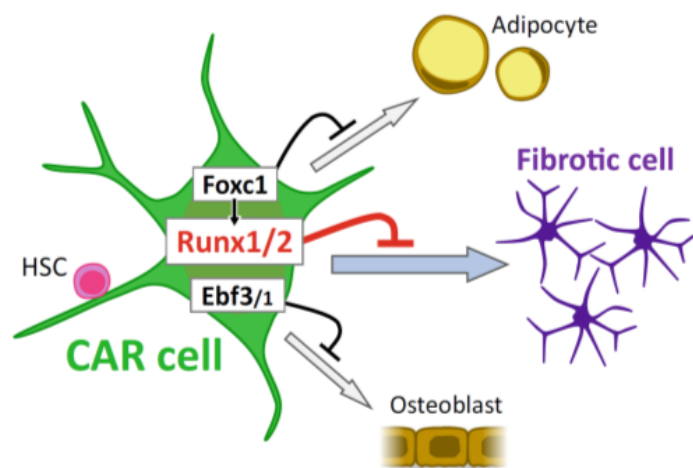
Runx1 and Runx2 inhibit fibrotic conversion of cellular niches for hematopoietic stem cells

Y Omatsu, S Aiba, T Maeta, K Higaki, K Aoki, H Watanabe, G Kondoh, R Nishimura, S Takeda, U-I Chung, T Nagasawa.

Nature Communications 13:2654, 2022.

Runx1 と Runx2 は造血幹細胞の細胞ニッチの線維化を抑制する

骨髄の造血幹細胞 (HSC) の維持にニッチと呼ばれる微小環境が不可欠である。CXC chemokine ligand 12 (CXCL12)-abundant reticular (CAR) 陽性の間葉系幹細胞の集団は、HSC ニッチの主要な細胞成分です。しかし、CAR 細胞における線維性遺伝子の発現に関与する転写因子は明らかでない。HSC 細胞ニッチにおける Runx 転写因子、Runx1 および Runx2 の役割は不明である。著者らは、Runx1 が主に CAR 細胞で発現し、CAR 細胞で Runx1 と Runx2 の両方を欠損するマウスが、骨髄の造血幹細胞と前駆細胞が著しく減少した線維症と骨形成の増加を呈することを明らかにした。In vitro で、Runx1 は転写因子 Foxc1 によって誘導され、CAR 細胞における線維性遺伝子の発現を減少させた。つまり、HSC 細胞ニッチは、線維化への移行を防ぎ、成人の HSC と造血を維持するために Runx1/2 を必要とすることを明らかにした。今回、CAR 細胞で Runx1/2 の両方を欠損すると線維症と伴に、骨形成が増加した。今後、この Runx1/2 の両欠損が骨形成を増加させる機序の解明を期待したい。



間葉系幹細胞のCAR細胞は、Foxc1やRunx1/2の転写因子を発現する。

Runx1/2はCAR細胞の線維性変換を防ぎ、HSCニッチを維持する。

2022 年 7 月 6 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, H Haga, 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 7 月 6 日 西田 大輔 抄読

IFT20 governs mesenchymal stem cell fate through positively regulating TGF- β -Smad2/3-Glut1 signaling mediated glucose metabolism

Y Li, S Yang, Y Liu, L Qin, S Yang.

Redox Biol. 54:102373, 2022

IFT20 は、TGF- β -Smad2/ 3-Glut1 シグナル伝達を介したグルコース代謝を正に調節することにより、間葉系幹細胞の運命を決定する

間葉系幹細胞(MSC)の系統配分の異常は、骨髄の骨芽細胞と脂肪細胞の不均衡を引き起こす。MSC の運命決定と機能の維持には、グルコース代謝が重要な役割を果たす。他方で一次繊毛は外部からのシグナルを感知するアンテナとして機能する細胞器官であり、細胞の増殖、分化、発達に必要である。また、一次繊毛の形成と機能には、繊毛内タンパク質輸送(intraflagellar transport: IFT)と呼ばれる細胞内タンパク質が必須である。IFT20 は、骨芽細胞の分化と骨形成を制御することが報告されているが、MSC の運命をどのように制御するかは不明である。今回の論文では、IFT20 が骨格発達中のグルコース代謝の調節を通じて MSC 系統の割り当てを制御していることを確認している。MSC の初期段階で IFT20 を欠損させたマウスでは、手足の大幅な短縮、骨量の減少、骨髄脂肪の大幅な増加が認められた。IFT20 を欠損させた MSC は骨形成能の低下、脂肪生成能の上昇がみられ、耐糖能、Glut1 発現低下によるグルコースの取り込み、乳酸および ATP の産生が抑制されていることが確認された。また IFT20 を欠損させた MSC では、TGF- β -Smad2/3 経路が抑制されており、同時に Glut1 プロモーターに対する Smad2/3 の結合活性も低下していた。このことから IFT20 が TGF- β -Smad2/3-Glut1 を介したグルコース代謝を調節することによって MSC 系統の振り分けを制御する可能性が示された。

2022 年 7 月 13 日 中道 裕子 抄読

WNT/RYK signaling functions as an anti-inflammatory modulator in the lung mesenchyme

H-T Kim, P Panza, K Kikhi, Y Nakamichi, A Aatzberger, S Guenther, C Ruppert, A Guenther, D Y R Stainier.

Proc Natl Acad Sci U S A. 119:e2201707119, 2022

Wnt/Ryk シグナル伝達は、肺の間葉における抗炎症モジュレーターとして機能する

慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、および肺炎を含む多くの炎症性肺疾患は、WNT/ β -カテニンシグナル伝達によって調節される。しかしながら、根底にある分子メカニズムは不明のままである。そこで著者らは、マウスのフォワードジェネティクススクリーニングを開始し、間葉系組織で働く WNT 補助受容体チロシンキナーゼ RYK を、細胞生存および抗炎症モジュレーターとして同定した。Ryk 機能低下型変異マウスは、肺の形成不全と炎症、および二次中隔形成の欠陥による肺胞の単純化構造を呈し、間葉系細胞特異的 Ryk 欠損マウスもこれらの表現型を示した。間葉系細胞特異的 Ryk 欠損マウスの肺のトランスクリプトームを解析した結果、*in vitro* において WNT/RYK シグナル伝達によって発現を抑制できたアポトーシス促進性および炎症性遺伝子の発現が、上昇していることがわかった。さらに、出生後および成獣期における間葉系細胞特異的 Ryk 欠損肺の炎症を引き起こすことがわかった。これは、発生のみならず、恒常性における WNT/RYK シグナル伝達の継続的な役割を示す。本論文の結果は、 β -カテニンと NF- κ B を介した RYK シグナル伝達が、間葉系細胞の死、過剰な炎症性サイトカイン産生、および炎症性細胞の動員と蓄積に対する安全保護メカニズムの一部であることを示している。注目すべきことに、RYK の発現は非感染性肺炎患者の肺の間質細胞で低下していることがわかった。まとめると、著者らのデータは、RYK シグナル伝達が肺の発達と恒常性維持の期間を通して、抗炎症モジュレーターとして重要な役割を果たし、炎症性肺疾患の病因と治療アプローチをさらに調べるための動物モデルを提供することを、明確に示した。

2022 年 7 月 13 日 中村 浩彰 抄読

Delivery of modified mRNA to damaged myocardium by systemic administration of lipid nanoparticles

M J W Evers, W Du, Q Yang, S A A Kooijmans, A Vink, M Steenbergen, P Vader, S C A Jager, S A Fuchs, E Mastrobattista, J P G Sluijter, Z Lei, R Schiffelers.

J Control Release. 343:207-216, 2022

mRNA 含有脂質ナノ粒子による心筋再生治療の可能性

脂質ナノ粒子(LNPs:lipid nanoparticles)と修飾 mRNA(modRNA)を用いた組織再生治療が注目されている。しかし、modRNAが機能するためには、目的とした部位に到達し、細胞に取り込まれて、機能性タンパク質に翻訳されなければならない。本論文は、虚血性心疾患モデルを用いて、modRNA-LNPs が損傷部位に到達し、細胞に取り込まれてタンパクに翻訳されることを明らかにしたものである。著者らは、まず脂質を蛍光標識した LNPs を尾静脈から投与し、生体内分布を調べ、LNPs が心臓の梗塞領域に蓄積することを示した。次に、ルシフェラーゼをコードする modRNA を投与して、タンパクに翻訳されるか否かを検討し、IR (ischemia-reperfusion injury) 群の心臓でルシフェラーゼ発現の有意な増加していた。さらに、心筋内の標的細胞を明らかにするために、Cre modRNA-LNPs を Cre レポーターマウスに投与し、tdTomato 陽性細胞を検索したところ、梗塞領域の筋線維芽細胞、心筋細胞、マクロファージが Cre modRNA-LNPs を取り込んでタンパク合成を行っていることがわかった。一方、肝臓では肝細胞、脾臓ではマクロファージが Cre modRNA-LNPs を取り込んでいることも示している。これらの結果から、虚血性心疾患モデルで、modRNA-LNPs を尾静脈から投与すると、血管透過性の亢進により梗塞領域に浸透し、筋線維芽細胞などに取り込まれて、タンパクに翻訳されることが明らかとなった。modified mRNA は新型コロナウイルスワクチンとして応用されたが、サイトカインなどをコードした modRNA-LNPs を利用することにより、再生医療の分野でも臨床応用できることから、今後の研究が期待される。

2022 年 7 月 20 日 山下 照仁 抄読

YAP/TAZ activity in stromal cells prevents ageing by controlling cGAS-STING.

H L Sladitschek-Martens, A Guarnieri, G Brumana, F Zanconato, G Battilana, R L Xiccatto, T Panciera, M Forcato, S Bicciato, V Guzzardo, M Fassan, L Ulliana, A Gandin, C Tripodo, M Foiani, G Brusatin, M Cordenonsi, S Piccolo.

Nature 607:790-798, 2022

間質細胞における YAP/TAZ 活性は、cGAS-STING を制御することで老化を防止している

加齢は細胞老化の誘導と密接に関係しているが、その理由はまだ十分に解明されていない。著者らは、加齢に伴う組織の構造的・機能的変化を、細胞のメカノシグナル伝達のマスターエフェクターである YAP と TAZ の機能低下と結び付けて考えている。YAP/TAZ の活性は、ストローマ細胞の生理的加齢に伴い低下し、この細胞の YAP/TAZ を遺伝学的に不活性化することで加齢を加速させることができた。逆に、YAP の機能を維持することで、老化した細胞を若返らせ、生理的老化や機械的強度の異なった細胞外マトリックスの影響による老化促進に関連した形質の出現を抑えた。YAP/TAZ の不活性化によって誘導される老化形質は、組織の老化誘導に先行して起こっていた。これは、YAP/TAZ のメカノトランスダクションが、cGAS-STING シグナルを抑制し、その抑制により YAP/TAZ 不活性化後の組織老化および早期老化関連組織変性を防ぐためである。YAP/TAZ による cGAS-STING シグナルの制御は、少なくとも部分的には、ラミン B1 と ACTR2 (核周囲のアクチンキャップの構築に関与) の転写制御を通じて、核膜の完全性を維持するという YAP/TAZ の予想外の役割に依存していた。本研究は、YAP/TAZ のメカノトランスダクションが低下すると、自然免疫の柱である cGAS-STING シグナルが活性化され、老化が促進することを明らかにした。したがって、YAP/TAZ メカノシグナルを維持すること、あるいは STING を阻害することは、老化に関連する炎症を抑制し、健康的に老齢期を過ごすための有望な手段となりうるだろう。