

2021年4月7日(水) 中村浩彰 抄読

Lhx6 regulates canonical Wnt signaling to control the fate of mesenchymal progenitor cells during mouse molar root patterning

He J, Jing J, Feng J, Xia Han X, Yuan Y, Guo T, Pei F, Ma Y, Cho C, Ho TV and Chai Y

PLoS Genet. 17: e1009320,2021

Lhx6は古典的Wntシグナルを調節し、歯根分岐部の幹細胞を象牙芽細胞に分化させることにより歯根形態を決定する

歯冠形態がどのように決定されるかについては歯の発生の研究により、明らかにされてきた。しかし、歯根形態を決めるメカニズムはよくわかっていない。これまでに、Wnt10a欠損マウスでは歯根形態が台状根 (taurodont) を示すこと、その際に上皮系細胞から産生されるWnt10aが重要であることが報告されている。

本論文は、Lhx6^{-/-}マウスでは歯冠形成には異常がみられないものの、歯根は台状根を示したことから、間葉系細胞に発現するLhx6が歯根形態の決定に重要であることを明らかにしたものである。すなわち、Lhx6欠損は根分岐部領域の間葉系細胞にWntアンタゴニストであるSfrp (secreted frizzled-related protein) 2発現を上昇させ、古典的Wntシグナルを阻害することにより、根分岐部での象牙芽細胞分化が生じず台状根になるのではないかと考察している。また、Lhx6^{-/-}マウスに恒常活性型 β -カテニンを発現させると根分岐部形成は部分的にレスキューされることも示している。

著者らは、根分岐部には歯髄幹細胞である Gli1 陽性細胞の中に、Lhx6 を発現する subpopulation が存在し、この細胞が Wnt シグナルにより象牙芽細胞に分化することで、歯根形態を決定すると結論付けている。

2021年4月7日(水) 中道裕子 抄読

Sclerostin inhibits Wnt signaling through tandem interaction with two LRP6 ectodomains

Jinuk Kim, Wonhee Han, Taeyong Park, Eun Jin Kim, Injin Bang, Hyun Sik Lee¹, Yejing Jeong, Kyeonghwan Roh, Jeesoo Kim, Jong-Seo Kim, Chanhee Kang, Chaok Seok, Jin-Kwan Han & Hee-Jung Choi

Nat Commun. 11:5357, 2020

スクレロスチンは、LRP6 における2個の細胞外ドメインとタンデム相互作用し、Wnt シグナルを抑制する

低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 6 (LRP6) は、 β -カテニン依存性 Wnt シグナル伝達経路の共受容体である。LRP6 の細胞外ドメインは、Wnt タンパク質に結合するが、同様に骨細胞において Wnt シグナル伝達を負に制御するスクレロスチン (SOST) などの阻害タンパク質にも結合する。LRP6 外部ドメイン 1 (E1) は SOST と相互作用することが知られているが、何故その結合親和性は、LRP6 E1E2 と SOST 間の結合親和性の 1/10 程度でしかないのか? など、いくつかの疑問は未解決のままである。本論文では、LRP6 E1E2-SOST 複合体の結晶構造を解明し、隣り合わせで並んだ2ヶ所の相互作用部位を同定した。この予想外の相互作用は、SOST の C 末端と LRP6E2 ドメイン間で起こっていた。この相互作用は、SEC-MALS (Size Exclusion Chromatography-MultiAngle Light Scattering) や、相互作用部位を架橋して行った質量分析、細胞ベースの Top-Flash を用いたシグナル伝達アッセイによって確認された。今回見つかった相互作用についての機能的意義は、アフリカツメガエルの胚を使用して、*in vivo* でさらに実証された。本論文は、複数の Wnt リガンドや DKK-1 を用いて細胞ベースのシグナル伝達アッセイを行っており、本結果は Wnt シグナル伝達における SOST の阻害機構について、深い洞察を提供する

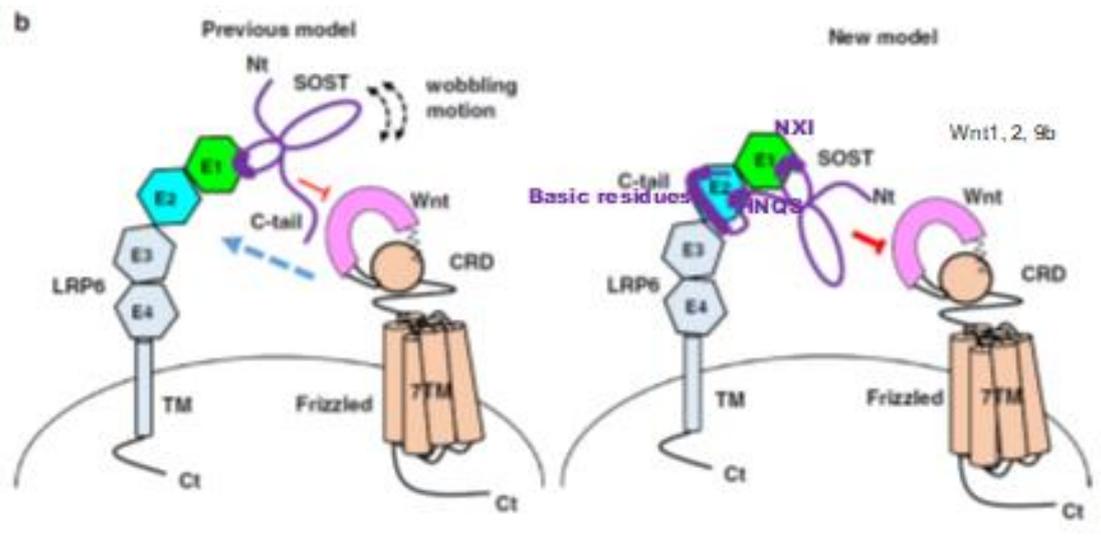


図 SOSTによるWnt阻害機構

2021 年 4 月 13 日(水) 吉田明弘抄読

The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis

Trevor P Fidler , Chenyi Xue , Mustafa Yalcinkaya, Brian Hardaway , Sandra Abramowicz , Tong Xiao , Wenli Liu , David G Thomas , Mohammad Ali Hajebrahimi, Joachim Pircher , Carlos Silvestre-Roig, Andriana G Kotini , Larry L Luchsinger, Ying Wei, Marit Westerterp, Hans-Willem Snoeck, Eirini P Papapetrou, Christian Schulz, Steffen Massberg, Oliver Soehnlein, Benjamin Ebert, Ross L Levine, Muredach P Reilly, Peter Libby, Nan Wang, Alan R Tall

Nature. 592:296-301, 2021

AIM2 インフラマソームはクローン造血による動脈硬化症を悪化させる。

高齢者に非常に多く見られるクローン造血は、造血細胞に増殖上有利となる体細胞変異から生じる。クローン造血は、従来のリスク要因とは関係なく、心筋梗塞や脳卒中のリスクを高める。クローン造血を引き起こす一般的な遺伝的変異の中で、JAK-STAT シグナル伝達を増加させる JAK2^{V617F} (JAK2^{VF}) 変異は、若い年齢で発生し、早期冠状動脈性心臓病のリスクが最も高くなる。本研究では、マクロファージに選択的に Jak2^{VF} を発現するマウス、およびクローン造血をモデル化するキメラマウスのアテローム性動脈硬化症病変におけるマクロファージ増殖と壊死性コアの顕著な形成を示す。インフラマソームの必須成分であるカスパーゼ 1 と 11、またはピロトーシスの実行分子であるガスデルミン D を削除すると、これらの有害な変化が逆転した。Jak2^{VF} 病変は、AIM2 の発現増加、酸化的 DNA 損傷および DNA 複製ストレスを示し、Aim2 欠損はアテローム性動脈硬化症を減少させた。Jak2^{VF} 病変のシングルセル RNA シーケンス分析は、Gsdmd の削除によって抑制された炎症性骨髄細胞が豊富であることを明らかにした。インフラマソームの生成物であるインターロイキン-1 β の阻害は、マクロファージの増殖と壊死形成を減少させ、線維性被膜の厚さを増加させ、プラークを安定化させたことを示している。我々の発見は、Jak2^{VF} マクロファージにおける増殖と解糖代謝の増加が DNA 複製ストレスと AIM2 インフラマソームの活性化を引き起こし、それによってアテローム性動脈硬化症を悪化させることを示唆している。クローン造血状態に応じてインターロイ

キン-1 β または特定のインフラマソームを標的とする治療法を正確に適用することで、心血管リスクを大幅に減らすことができる。

2021年4月14日 中村 圭吾 抄読

A FAK/HDAC5 signaling axis controls osteocyte mechanotransduction.

Sato T, Verma S, Andrade CDC, Omeara M, Campbell N, Wang JS, Cetinbas M, Lang A, Ausk BJ, Brooks DJ, Sadreyev RI, Kronenberg HM, Lagares D, Uda Y, Pajevic PD, Bouxsein ML, Gross TS, Wein MN.

Nat Commun. 11: 3282, 2020

FAK/HDAC5 シグナル伝達系は骨細胞のメカトランスダクションを制御する。

石灰化した骨基質中に存在する骨細胞は、主要な骨格のメカノセンサーである。骨細胞は、樹状突起を介して流体剪断応力 (FFSS) の変化を介し、機械的負荷を感知する。力学負荷によって誘導される骨細胞におけるスクレロステチン発現の減少は、新しい骨形成を促進する。しかし、力学負荷とスクレロステチンをコードする *Sost* 遺伝子の発現抑制を繋げる分子的メカニズムは不明である。本論文では、クラス IIa histone deacetylases (HDAC4 と HDAC5) が、力学負荷によって誘発される *Sost* 遺伝子発現抑制と、それに続く骨形成に必要であることを報告する。FFSS シグナル伝達は、細胞内局在を制御する HDAC5 翻訳後修飾である focal adhesion kinase (FAK) による HDAC5 の 642 番目のチロシンのリン酸化を含むシグナル伝達経路を介して、クラス IIa HDAC 核移行を促進します。インテグリンを介する骨細胞と細胞外マトリックスの接着は、FAK チロシンリン酸化を支持し、FFSS はこの接着を阻害することで、FAK の脱リン酸化を引き起こす。FAK 触媒阻害薬は、in vitro および in vivo で *Sost* の mRNA 発現を低下させた。本研究は、細胞型特異的な遺伝子発現を調節することにおける、細胞外マトリックス由来の刺激の伝達役としての HDAC5 の役割を示している。

2021年4月21日(水) 平賀徹 抄読

Nociceptive nerves regulate haematopoietic stem cell mobilization.

Gao X, Zhang D, Xu C, Li H, Caron KM, Frenette PS.

Nature 589: 591-596, 2021

侵害受容神経が造血幹細胞の動員を調節する

造血幹細胞(HSC)は、神経を含む複数の細胞成分の影響を受ける複雑な調節環境である骨髄内の特殊な微小環境(しばしば「ニッチ」と呼ばれる)に存在する。交感神経は HSC ニッチを調節することが知られているが、骨髄における侵害受容ニューロンの寄与は不明なままである。ここでは、侵害受容神経が強制的な HSC 動員に必要であり、それらが交感神経と協力して骨髄内の HSC を維持することを示す。侵害受容器ニューロンは、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)の分泌を介して、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)によって誘発される HSC 動員を促進する。ニッチを介して間接的に HSC を調節する交感神経とは異なり、CGRP は受容体活性修飾タンパク質 1(RAMP1)およびカルシトニン受容体様受容体(CALCRL)を介して HSC に直接作用し、Gas/アデニル酸シクラーゼ/cAMP 経路を活性化することによって動員を促進する。カプサイシン(侵害受容ニューロンの活性化を引き起こす可能性のある唐辛子の天然成分)を含む食物の摂取は、マウスの HSC 動員を有意に亢進した。したがって、侵害受容神経系を標的とすることは、幹細胞ベースの治療薬の HSC の収量を改善するための戦略を示す可能性がある。

2021年4月28日(水) 岩本 莉奈 抄読

CCL28-induced RAR β expression inhibits oral squamous cell carcinoma bone invasion

Junhee Park, Xianglan Zhang, Sun Kyoung Lee, Na-Young Song, Seung Hwa Son, Ki Rim Kim, Jae Hoon Shim, Kwang-Kyun Park, and Won-Yoon Chung

Journal Clin Invest. 129: 5381-5399, 2019

CCL28 誘導 RAR β 発現は口腔扁平上皮癌の骨浸潤を阻害する

口腔扁平上皮癌 (OSCC)は上顎骨、下顎骨に頻繁に浸潤し、またこの骨転移は予後不良と生存に密接に関連する。ここでは、私達は CCL28 の OSCC 骨転移の負の調節因子としての機能を示す。CCL28 は浸潤及び上皮間葉転移(EMT)を抑制し、その EMT の抑制は検出可能なレベルの Runx3 の OSCC 細胞において E-cadherin 発現の誘導及び β -catenin の核局在減少を特徴とした。CCL28 シグナルは CCR10 を介して RAR α 及び HDAC1 の相互作用の減少によるレチノイン酸受容体 (RAR β)発現を増加させた。加えて CCL28 は OSCC 及び骨芽細胞系における RANKL 減少及び前破骨細胞の RANKL 誘導破骨細胞形成を阻害した。CCL28 の腹腔内投与は OSCC を接種したマウス頭蓋冠及び脛骨の腫瘍成長及び骨溶解を抑制した。RAR β 発現は腫瘍組織において増加した。OSCC 患者において、低 CCL28, CCR10 及び RAR β 発現レベルは骨転移と高い相関があった。CCL28, CCR10 又は RAR β の高い発現の OSCC 患者は全生存期間が大幅に改善された。

これらの知見は CCL28, CCR10 及び RAR β は OSCC 骨転移の予測及び治療において有用であることを提案する。さらに、OSCC 細胞の CCL28 上方制御又は CCL28 処理は OSCC 骨転移の治療戦略になりうる。

2021年4月28日(水) 三好智博 抄読

Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity

Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, Feldman J, Pavlovic MN, Gregory DJ, Poznansky MC, Sigal A, Schmidt AG, Iafrate AJ, Naranbhai V, Balazs AB.

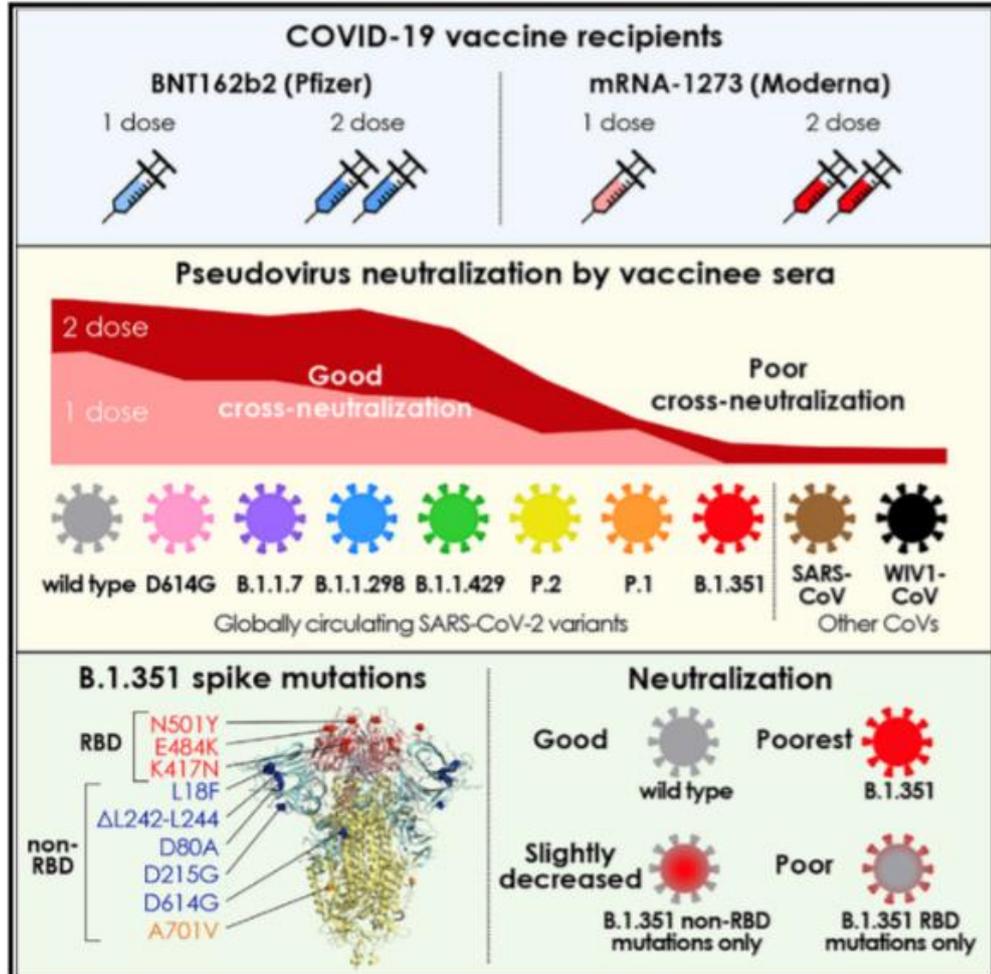
Cell. 184: 2372-2383.e9, 2021

複数の SARS-CoV-2 変異体は、ワクチン誘発性体液性免疫による中和反応を回避する

2019年12月、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)のヒトへの感染が最初に報告されて以来、早急にワクチン開発が行われ、我々に使用されています。現在世界中で使用されている2つのワクチン、BNT162b2(ファイザー製)とmRNA-1273(モデルナ製)は、早期に分離されたSARS-CoV-2由来のスパイクタンパク質をコードするmRNAに基づいて作成されている。このワクチンは両方とも、複数の国で2020年後半に実施された第III相臨床試験でCOVID-19の予防に94%を超える有効性を示しました。しかし、最近の新しい変異体ウイルスの出現により、初期型をベースに製造されているワクチンの有効性について重大な懸念が生じている。

ワクチン接種による免疫応答で産生されるのが、中和抗体である。この中和抗体のターゲットであるスパイクタンパク質に変異を持つ変異体ウイルスの出現が問題となっている。本研究では、ファイザーとモデルナ製ワクチン接種で得られた抗体の中和活性における変異ウイルスへの影響を分析した。その結果、RBD領域に変異を持つウイルス(K417N, E484K, N501Y)は、ワクチン接種により得られた抗体による中和反応から逃れる可能性が高いことを示しました。

Graphical abstract



2021 年 5 月 12 日(水) 上原俊介抄読

In vivo CD8(+) T cell CRISPR screening reveals control by Fli1 in infection and cancer.

Chen Z, Arai E, Khan O, Zhang Z, Ngiow SF, He Y, Huang H, Manne S, Cao Z, Baxter AE, Cai Z, Freilich E, Ali MA, Giles JR, Wu JE, Greenplate AR, Hakeem MA, Chen Q, Kurachi M, Nzingha K, Ekshyyan V, Mathew D, Wen Z, Speck NA, Battle A, Berger SL, Wherry EJ, Shi J.

Cell. 184:1262, 2021

In vivo での CD8 陽性 T 細胞 CRISPR スクリーニングは、感染及び癌における Fli1 による制御を明らかにする

抗原特異的 T 細胞のエフェクター活性を改善することは、癌免疫療法の主要な目標である。いくつかのエフェクター T 細胞 (T_{EFF}) 駆動転写因子 (transcription factor: TF) の同定にもかかわらず、 T_{EFF} 転写調節の生物学には不明な点が多い。我々は、インビボ T 細胞 CRISPR スクリーニングプラットフォームを開発し、ETS ファミリー TF、Fli1 を介して T_{EFF} 分化を抑制する重要なメカニズムを特定した。Fli1 の遺伝子欠失は、メモリー T 細胞 (T_{MEM}) や疲弊 T 細胞 (T_{EX}) の前駆細胞を損なうことなく T_{EFF} 応答を強化した。Fli1 は、エフェクター関連遺伝子のシス調節エレメントに結合することにより、 T_{EFF} 系統の分化を抑制した。Fli1 が失われると、ETS:RUNX モチーフでのクロマチンのアクセス可能性が高まり、より効率的な Runx3 駆動の T_{EFF} 分化が可能になる。Fli1 を欠く $CD8^+$ T 細胞は、複数の感染症や腫瘍に対して実質的に優れた防御を提供した。これらのデータは、Fli1 が $CD8^+$ T 細胞の転写ランドスケープを過剰な ETS:RUNX 駆動の T_{EFF} 細胞分化から保護することを示している。さらに、Fli1 の遺伝子欠失は、感染症や癌における T_{EFF} の分化と防御免疫を改善する。

2021年5月19日 石田 昌義 抄読

Inhibition of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) can revert cellular senescence in human dermal fibroblasts

Sugyun An, Si-Young Cho, Junsoo Kang, Soobeom Lee, Hyung-Su Kim, Dae-Jin Min, EuiDong Son and Kwang-Hyun Cho

PNAS. 117 : 31535-31546, 2020.

3-ホスホイノシチド依存性プロテインキナーゼ1(PDK1)の阻害は、ヒト皮膚線維芽細胞の細胞老化を回復させることが可能である

最近の研究では、これまで不可逆的な生物学的現象と考えられていた細胞老化がこれまで不可逆的な生命現象と考えられていた細胞老化が、可逆的な状態である可能性が示された。細胞老化は可逆的な生命現象であると考えられているが、そのメカニズムはよくわかっていない。我々は、細胞老化の分子制御ネットワークモデルを構築し、その中で、細胞老化を抑制することで細胞老化細胞を静止細胞に変えることができる標的を特定した。このモデルのシミュレーションから、PDK1 が老化状態を静止状態に戻すことができる有望な標的であることがわかった。この予測をヒト真皮線維芽細胞を用いた実験で検証したところ、PDK1 の阻害は、PDK1、AKT、IKBKB、PTEN からなる正のフィードバックループの不活性化を通じて、NFκB と mTOR の両方のシグナルを抑制することで、老化の特徴を根絶やし、その結果、皮膚の再生能力が回復することが示された。

2021年5月19日 堀部 寛治 抄読

Arid1a-Plagl1-Hh signaling is indispensable for differentiation-associated cell cycle arrest of tooth root progenitors

J Du, J Jing, Y Yuan, J Feng, X Han, S Chen, X Li, W Peng, J Xu, T-V Ho, X Jiang, Y Chai.

Cell Rep. 35:108964, 2021

歯根前駆細胞の分化に伴う細胞周期停止には、Arid1a-Plagl1-Hh シグナルが不可欠である。

クロマチンリモデラーは、複数の細胞種で広範な発現パターンを示すことが多いが、発生や疾患においては細胞特異的な作用を引き起こすことがある。Arid1a は、DNA に結合し、遺伝子発現を制御することで組織の発生と恒常性維持に関与する。しかし、Arid1a がどのようにして前駆細胞を制御する機能特異性を獲得しているのかは不明であった。歯根をモデルとして、我々は、Arid1a を欠損すると、ヘッジホッグ (Hh) シグナルの制御を介した歯根前駆細胞 (Gli1+ cells) が歯根象牙芽細胞・歯根膜細胞へと分化する際に伴う細胞周期停止が阻害される。その結果、形成された歯根が短くなることが明らかとなった。また、ATAC sequencing (Assay for Transposase-Accessible Chromatin) 解析により、Arid1a は歯根・歯周組織前駆細胞で転写因子 Plagl1 と結合状態にあることで遺伝子の転写を調節することが示唆された。さらに、Arid1a の欠損は、Arid1b の発現が増加させる。Arid1b は、象牙芽細胞の分化に不可欠であるが、Hh シグナルの制御には関与していないことが明らかとなった。今回の研究により、前駆細胞の運命決定や系譜形成におけるクロマチンリモデラー、転写因子、シグナル分子の複雑な相互作用についての知見が広がった。

2021年5月26日(水)小出雅則抄読

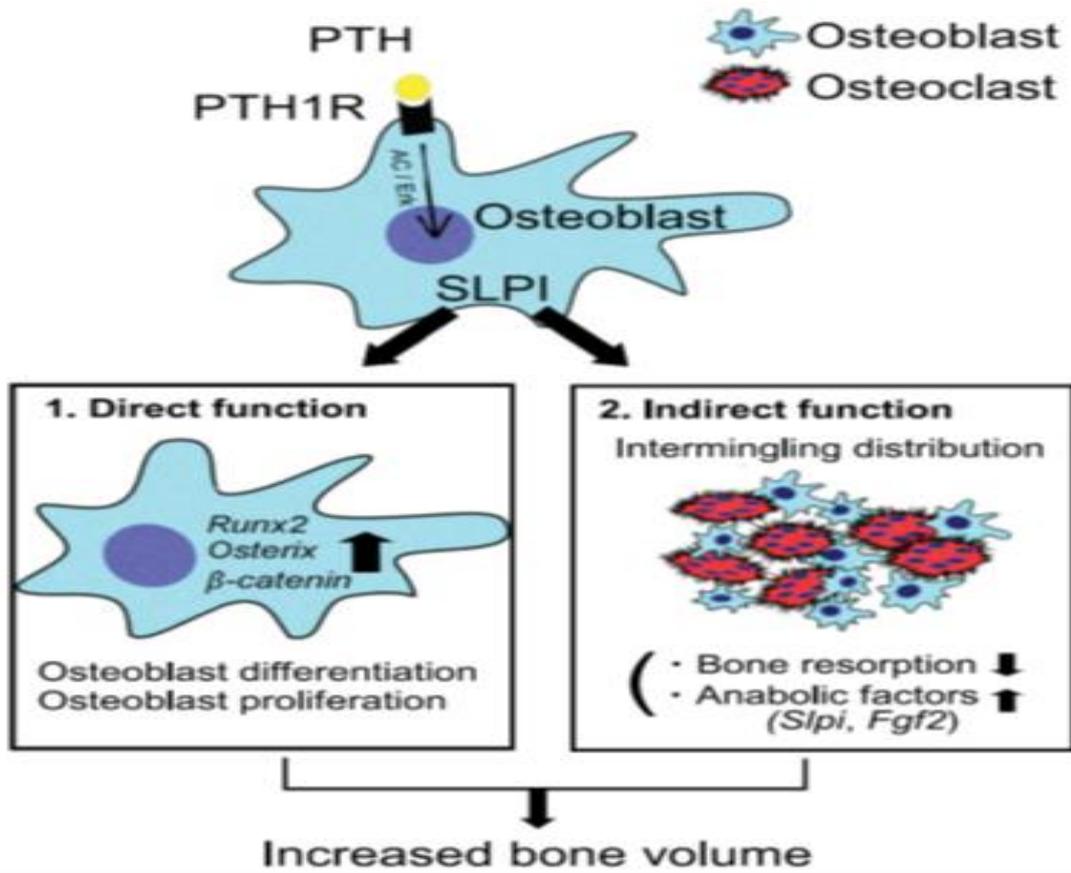
SLPI is a critical mediator that controls PTH-induced bone formation

Morimoto A, Kikuta J, Nishikawa K, Sudo T, Uenaka M, Furuya M, Hasegawa T, Hashimoto K, Tsukazaki H, Seno S, Nakamura A, Okuzaki D, Sugihara F, Ninomiya A, Yoshimura T, Takao-Kawabata R, Matsuda H, Ishii M

NATURE COMMUNICATIONS. 12:2136, 2021

SLPIはPTH誘導性の骨形成を制御する重要なメディエーターである

破骨細胞の骨吸収と骨芽細胞の骨形成は、骨代謝において密接に関連している。骨粗鬆症の治療に使用される骨形成促進作用を持つ副甲状腺ホルモン(PTH)は、これらの細胞がPTHによってどのように協調的に調節されているかは不明であるが、骨代謝のバランスを破骨細胞から骨芽細胞にシフトさせる。著者らは、骨芽細胞へのシフトに参与するPTH誘導性の重要な伝達因子として、セリンプロテアーゼ阻害因子であるsecretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) を特定した。SLPIは骨芽細胞でPTH刺激によって高発現する。SLPIの遺伝子欠損は、PTH誘導性の骨形成を著しく喪失させた。骨芽細胞におけるSLPI誘導は、その分化を促進し、骨芽細胞と破骨細胞の接触を増加させ、その接触は破骨細胞機能を抑制した。更に、生体内の骨イメージングにおいて、PTH誘導性の骨芽細胞と破骨細胞の接触が促進した。SLPIの遺伝子欠損は、PTH誘導性のこれらの細胞間接触を著しく喪失させた。まとめると、SLPIが骨芽細胞と破骨細胞の間の情報伝達を調節してPTH誘導性の骨量増加を促進することを示す。今後、SLPIが骨芽細胞と破骨細胞の接触を促進する機序やこの接触が骨吸収を抑制する機序が明確になることを期待したい。



2021年5月26日 西田 大輔 抄読

Gli1+ Cells Couple with Type H Vessels and Are Required for Type H Vessel Formation

Ji Chen, Meng Li, An-Qi Liu, Chen-Xi Zheng, Li-Hui Bao, Kai Chen, Xiao-Lin Xu, Jiang-Tao Guan, Meng Bai, Tao Zhou, Bing-Dong Sui, De-Hua Li, Yan Jin, Cheng-Hu Hu.

Stem Cell Reports. 15: 110-124, 2020

Gli1 陽性細胞は H 型血管と連結し、H 型血管形成に必要である

間葉系幹細胞 (MSC) は血管周囲に存在し、組織の恒常性を調節する。また、MSC は、幹細胞ニッチを維持するために血管新生を調節する。しかし、MSC と血管の位置と機能の関連、またどのようにリンクするかは定かではない。MSC の一種である Gli1 陽性幹細胞は、骨髄において血管周囲に存在し、骨芽細胞に分化することで、骨形成に寄与することが過去の報告で明らかになっている。しかし、Gli1 陽性幹細胞が血管新生に関与するかはよくわっていない。本論文は、Gli1 陽性幹細胞が、H 型血管と呼ばれる特殊な血管と連結して存在しており、血管新生を調節することを示している。H 型血管は、CD31^{hi}Emcn^{hi} の内皮細胞からなる血管であり、骨形成に寄与する血管のサブタイプである。本研究において Gli1 陽性幹細胞は、骨の成長、および骨損傷の治癒中に、H 型血管と連結して存在することが確認された。重要なことに、この時に Gli1 陽性幹細胞を除去すると、骨成長、骨損傷時の H 型血管形成が阻害されており、骨形成も阻害されていた。また、H 型血管の新生は、Gli および HIF-1 α のシグナルにより調節されることが明らかとなった。これらの結果をまとめると、H 型血管周囲に連結して存在している Gli1 陽性幹細胞は Gli および HIF-1 α シグナルにより H 型血管を形成し、骨形成に寄与することを示唆している。

2021年6月2日(水) 中村浩彰 抄読

Ror2-mediated non-canonical Wnt signaling regulates Cdc42 and cell proliferation during tooth root development

Ma Y, Jing J, Feng J, Yuan Y, Wen Q, Xia Han X, He J, Chen S, Ho TV and Chai Y

Development. 148, dev196360, 2021

歯根形成過程において Ror2 を介した非古典的 Wnt シグナルは Cdc42 を調節して間葉系細胞の細胞増殖を制御する

歯の発生・形成過程は複雑で、歯のサイズと形態は厳密に制御されており、多くの研究により歯冠形成を調節する因子については明らかになってきたが、歯根形成については不明な点が残されている。

本論文は、Odd-skipped (Osr) 2-Creにより、頭部間葉系幹細胞でRor2を欠損させたOsr2-Cre;Ror2^{fl/fl}では短い歯根がみられたことから、歯根の長さを調節する因子としてRor2が関与していることを報告したものである。Ror2はWntの古典的経路、Planar cell polarity経路、Wnt/Ca²⁺経路に関与する可能性があるが、著者らは歯根形成過程において、Ror2はWnt/Ca²⁺経路のCdc42を介して歯根の間葉系細胞の細胞増殖活性を制御していると考察している。すなわち、Osr2-Cre;Ror2^{fl/fl}の間葉系細胞では細胞増殖を制御するp70S6Kのリン酸化が低下し、G/S transitionに重要なCyclinE1とCyclinA2発現が減少し、細胞増殖活性が低下していたことから、Wnt/Ca²⁺経路に存在するCdc42がp70S6Kのリン酸化に関与して、細胞増殖を制御しているのではないかと推測している。実際、Osr2-Cre;Ror2^{fl/fl}の歯をCdc42 activator-soaked beadsと共に腎被膜下に移植すると、p70S6Kのリン酸化は回復し、歯根の長さは部分的にレスキューできたことから、Cdc42はp70S6Kのリン酸化を介して、細胞増殖を制御に重要な役割を担っていると結論づけている。

2021年6月2日(水) 中道裕子 抄読

Cytosolic sequestration of the vitamin D receptor as a therapeutic option for vitamin D-induced hypercalcemia

Daniela Rovito, Anna Y. Belorusova, Sandra Chalhoub, Anna-Isabella Rerra, Elvire Guiot, Arnaud Molin, Agnès Linglart, Natacha Rochel, Gilles Laverny & Daniel Metzger

Nat Commun. 11:6249, 2020

ビタミン D 受容体 (VDR) の細胞質隔離は、ビタミン D が誘導する高カルシウム血症に対する治療法の選択肢である

活性型ビタミン D₃ [1 α ,25(OH)₂D₃] は、さまざまな組織において VDR の活性を制御することで、カルシウム恒常性において中心的な役割を果たす。ビタミン D₃ の高い循環レベルに引き続いて起こる高カルシウム血症は、高カルシウム尿症、腎石灰沈着症、腎機能障害を引き起こす。現在の治療戦略は、カルシウム摂取、Ca 吸収と骨吸収、または 1 α ,25(OH)₂D₃ 合成を制限することに主眼を置いているが、これらの方法は効率が悪い。この研究で著者らは、小腸上皮細胞のライセートと抗 VDR 抗体を用いた免疫沈降質量分析により、WBP4 を新しい VDR 相互作用因子として同定した。さらに WBP4 が、VDR の細胞内局在を制御することを示した。さらに、ビタミン D アナログ ZK168281 が細胞質における VDR と WBP4 間の相互作用を強化し、1 α ,25(OH)₂D₃ 中毒症マウスにおいて VDR 標的遺伝子の発現と血清カルシウムレベルを正常化することを示した。ZK168281 はまた、ビタミン D 分解障害の患者の線維芽細胞において、1 α ,25(OH)₂D₃ 誘導性の VDR シグナル伝達を鈍らせた。以上、VDR アンタゴニスト ZK168281 の効果は、1 α ,25(OH)₂D₃ 誘導性高カルシウム血症の有望な治療オプションの存在を意味している。

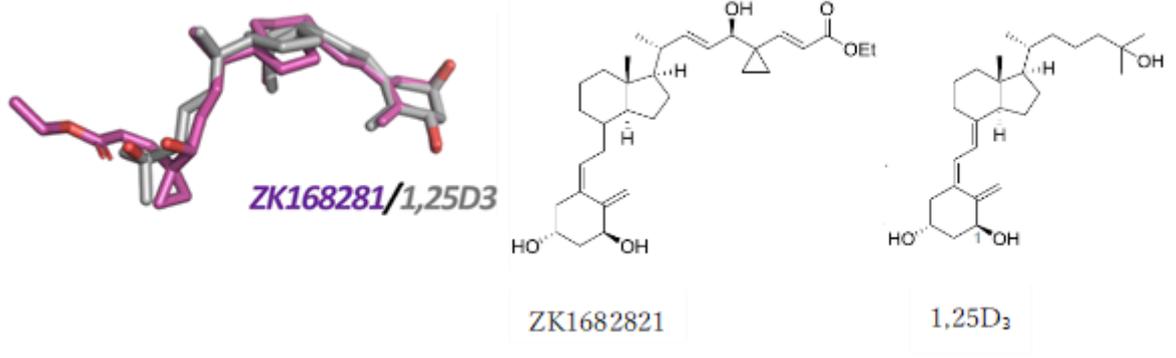


図 活性型ビタミン D と VDR アンタゴニスト ZK168281 の構造

2021年6月9日(水) 三好智博 抄読

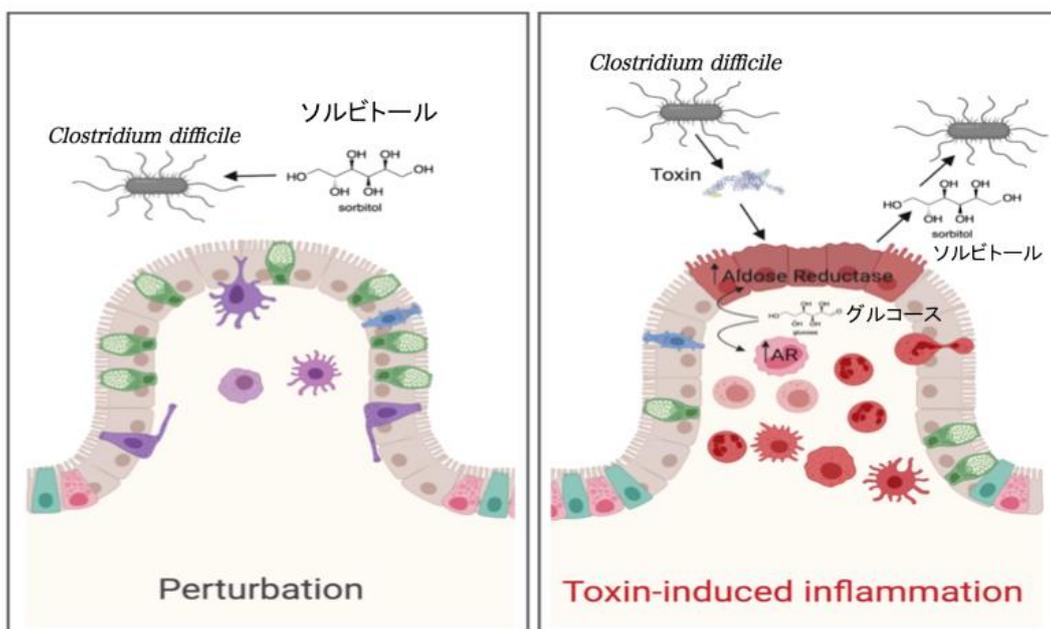
***C. difficile* exploits a host metabolite produced during toxin-mediated disease**

Kali M. Pruss and Justin L. Sonnenburg.

Nature. 593, 261-265, 2021

***C. difficile* は、毒素媒介性疾患中に生成される宿主代謝産物を悪用する**

病原体である *Clostridium difficile* は、毒素媒介性大腸炎の原因細菌であり、米国では毎年 450,000 件の感染症と 15,000 人の死亡を引き起こしています。ただし、*C. difficile* が起こす病態から利益を得る分子メカニズムは不明のままです。筆者らは、*C. difficile* の代謝が毒素誘発性炎症にどのように関連するかを明らかにするために、マウスに感染させた野生型 *C. difficile* と毒素を欠く変異体の代謝状態を調査しました。細菌とマウスの変異体を組み合わせることにより、*C. difficile* が飼料と宿主の両方に由来するソルビトールを使用していることを示しました。宿主由来のソルビトールは、さまざまな免疫細胞によって発現される酵素アルドース還元酵素によって生成され、*C. difficile* によって誘発される毒素媒介性疾患の炎症中に増加しました。本研究は、*C. difficile* が、毒素誘発性疾患中に、これまで感染に関連付けられていなかった酵素(アルドース還元酵素)によって宿主由来の栄養素を使用できるメカニズムを解明しました。



2021年6月9日(水) 山下照仁抄読

Disparate bone anabolic cues activate bone formation by regulating the rapid lysosomal degradation of sclerostin protein.

Gould NR, Williams KM, Joca HC, Torre OM, Lyons JS, Leser JM, Srikanth MP, Hughes M, Khairallah RJ, Feldman RA, Ward CW, Stains JP.

eLife. 10: e64393, 2021

骨同化のためのさまざまな開始刺激は、スクレロステインタンパク質のリソソームでの迅速な分解を制御することにより、骨形成を活性化する

骨細胞におけるスクレロステインタンパク質の下方制御は、機械的刺激や副甲状腺ホルモン(PTH)に反応して骨形成を媒介する。これまで、スクレロステインの制御は、スクレロステインをコードする *Sost* 遺伝子の転写が、刺激の数時間後に下方制御されることのみ起因すると考えられてきた。本研究では、マウスを用いた動物モデルと細胞株を用いて、以下のことを明らかにした。機械的負荷とPTHの刺激により、スクレロステインがリソソームにおいて、迅速かつ分単位で翻訳後分解されていた。さらに、機械的およびPTH刺激で活性化された新規および既存のエフェクターを統合して、リソソームによるスクレロステインの分解を制御するモデルを提示した。すなわち、リソソームを介した分解機構の阻害や、スクレロステイン量を制御する上流のメカノシグナル伝達経路の一時的な阻害などによって、スクレロステインの分解が阻害され、その後の負荷による骨形成が損なわれることを、マウス前肢の力学的負荷モデルを用いて明らかにした。また、ヒト遺伝子疾患であるゴーシェ病のiPSCを用いて、リソソームの機能不全とスクレロステインの制御異常を関連付けることに成功した。以上の結果から、骨同化作用の開始刺激が、骨細胞内のスクレロステイン量を翻訳後調節し、骨形成を制御する仕組みが明らかになった。

2021年6月16日 松井龍一、小林泰浩抄読

Osteoclasts protect bone blood vessels against senescence through the angiogenin/plexin-B2 axis

Xiaonan Liu , Yu Chai , Guanqiao Liu , Weiping Su , Qiaoyue Guo , Xiao Lv , Peisong Gao, Bin Yu, Gerardo Ferbeyre , Xu Cao & Mei Wan

Nature Communications. 12:1832, 2021

破骨細胞は、アンギオゲニン/プレキシシン-B2 axis を介して老化から骨血管を保護する

子供の慢性炎症および自己免疫状態の最も効果的な治療法の1つである合成糖質コルチコイド(GC)は成長する骨格に悪影響を及ぼす。GCは成長中の骨の血管新生を阻害するが、根本的なメカニズムは不明なままである。ここでは若いマウスのGC治療が長管骨の骨幹端に血管内皮細胞の老化を誘発し、内皮細胞の老化を阻害すると骨形成を伴うGC障害性骨血管新生を改善することを示す。破骨細胞によって分泌される血管新生促進活性を持つリボヌクレアーゼであるアンギオゲニン(ANG)を隣接する血管細胞を老化から保護するための重要な因子として特定した。ANGはプレキシシンB2(PLXNB2)を介したリボソームRNA(rRNA)の転写を通じて、内皮細胞の増殖活性を維持する。GC治療は骨幹端での破骨細胞形成を抑制することによりANG産生を阻害し、内皮細胞のrRNA転写とそれに続く細胞老化の障害をもたらす。これらの発見は成長する骨に対するGCの作用を媒介する骨幹端血管老化の役割を明らかにし、骨血管新生における破骨細胞-血管相互作用の分子基盤としてANG / PLXNB2 axisを確立する。

2021年6月16日(水) 平賀徹 抄読

Porphyromonas gingivalis Promotes Colorectal Carcinoma by Activating the Hematopoietic NLRP3 Inflammasome

Wang X, Jia Y, Wen L, Mu W, Wu X, Liu T, Liu X, Fang J, Luan Y, Chen P, Gao J, Nguyen KA, Cui J, Zeng G, Lan P, Chen Q, Cheng B, Wang Z.

Cancer Res. 81: 2745-2759, 2021

Porphyromonas gingivalis は造血系細胞の NLRP3 インフラマソームを活性化することにより大腸がんを促進する

Porphyromonas gingivalis (P.gingivalis) は、さまざまな消化器がんに関連する重要な歯周病原体である。しかし、P.gingivalis が大腸がんを促進できるかどうか、およびそのような促進に関連する根本的なメカニズムは不明なままである。この研究では、P.gingivalis が大腸腺腫の患者または健康な被験者からのものと比較して、大腸がんの患者からの糞便および組織サンプルに富んでいることを発見した。コホート研究は、P.gingivalis 感染が大腸がんの予後不良と関連していることを示した。P.gingivalis は、Apc^{Min/+}マウスモデルで腫瘍数と腫瘍体積を増加させ、同所性直腸および皮下移植がんモデルでも腫瘍増殖を増加させた。さらに、P.gingivalis に曝露されたマウスの同所性腫瘍は、腫瘍浸潤性骨髄細胞の動員と炎症誘発性の兆候を示した。P.gingivalis は、in vitro および in vivo で NLRP3 インフラマソーム活性化を介して大腸がんを促進した。同所性腫瘍を宿す NLRP3 キメラマウスは、P.gingivalis の病因に対する NLRP3 の効果が造血系細胞を介することを示した。これらのデータは、P.gingivalis が造血系細胞の NLRP3 インフラマソームを活性化することによって大腸がんの進行に寄与することを示唆している。

2021年6月23日(水) 吉田明弘抄読

Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis

Chang Cui, Kasturi Chakraborty, Xu Anna Tang, Guolin Zhou, Kelly Q. Schoenfelt, Kristen M. Becker, Alexandria Hoffman, Ya-Fang Chang, Ariane Blank, Catherine A. Reardon, Hilary A. Kenny, Tomas Vaisar, Ernst Lengyel, Geoffrey Greene, Lev Becker

Cell. 84: 3163-3177, 2021

好中球エラスターゼは選択的に癌細胞を殺傷し、腫瘍形成を低下させる。

癌細胞の遺伝的多様性と宿主細胞との類似性は、幅広い抗癌治療法の開発を妨げてきた。我々の自然免疫システムは、遺伝的に多様な病原体を取り除き、宿主への毒性を制限するように進化した。しかし、自然免疫が癌で同様の効果を生み出すか、どのように作用するかは不明である。本研究では、マウスではなくヒトの好中球が触媒活性をもつ好中球エラスターゼ(ELANE)を放出して、非癌細胞を温存しながら多くの癌細胞を殺すことを示す。ELANEはCD95 デスドメインをタンパク質分解的に遊離させ、CD95 デスドメインはヒストン H1 アイソフォームと相互作用して癌細胞を選択的に殺傷する。ELANEは原発腫瘍の増殖を抑制し、CD8 + T細胞を介した abscopal 効果を生み出し遠隔転移を攻撃する。ブタ膵臓エラスターゼ(ELANE ホモログ)は、腫瘍由来のプロテアーゼ阻害剤に耐性があり、著しく改善された治療効果を示す。これらのことから、ELANEが非癌細胞への毒性を最小限に抑えて遺伝的に多様な癌細胞を殺し、幅広い抗癌療法として開発される可能性を示唆している。

2021年6月30日(水) 岩本 莉奈 抄読

A functional motif of long noncoding RNA Nron against osteoporosis

Fujun Jin, Junhui Li, Yong-Biao Zhang, Xiangning Liu, Mingxiang Cai, Meijing Liu, Mengyao Li, Cui Ma, Rui Yue, Yexuan Zhu, Renfa Lai, Zuolin Wang, Xunming Ji, Huawei Wei, Jun Dong, Zhiduo Liu, Yifei Wang, Yao Sun & Xiaogang Wang

Nat Commun. 12: 3319, 2021

骨粗鬆症に対する長鎖ノンコーディング RNA である Nron の機能モチーフ

Long noncoding RNAs (lncRNA)は様々な疾患プロセスにおいて広く関与している。それにも関わらず、骨吸収における調節的役割は定義されていない。この論文では、lncRNA Nron が骨吸収の重要な抑制因子であることを同定した。

破骨細胞 Nron KO マウスは骨吸収活性増加に伴う骨粗しょう症の表現型を示し、反対に破骨細胞 Nron トランスジェニックマウスは骨吸収の低下及び高い骨量を示した。さらに、Nron の薬理的過剰発現は骨吸収を抑制した一方で、マウスにおいて明らかな副次的な作用を示した。副次的な作用を小さくするために、Nron モチーフの機能を同定した。破骨細胞への Nron の機能的モチーフのデリバリーは、副次的な影響もなく、骨喪失を効果的に逆転させた。機構的に、Nron の機能的モチーフは E3 ユビキチンリガーゼ CUL4B と相互作用して ER α の安定性を調節する。これらの結果は、Nron は骨吸収の重要な抑制因子であり、lncRNA 機能モチーフは副作用のリスクが低い疾患への治療に利用できる可能性を秘めている。

2021年7月7日 石田 昌義 抄読

Oxylipin biosynthesis reinforces cellular senescence and allows detection of senolysis

Christopher D. Wiley, Rishi Sharma, Sonnet S. Davis, Jose Alberto Lopez-Dominguez, Kylie P. Mitchell, Samantha Wiley, Fatouma Alimirah, Dong Eun Kim, Therese Payne, Andrew Rosko, Eliezer Aimontche, Sharvari M. Deshpande, Francesco Neri, Chisaka Kuehnemann, Marco Demaria, Arvind Ramanathan, Judith Campisi

Cell Metab. 33:1124-1136, 2021

オキシリピン生合成は細胞老化を強化し、老化細胞除去という現象の検出を可能にする

細胞老化は、ストレスや損傷に対する反応であり、永久的な増殖停止と強力な生物学的活性を持つ多数の因子の分泌を引き起こす。この老化に伴う SASP は、胚発生、創傷治癒、炎症、多くの加齢性病態に関与する分泌タンパク質について主に特徴づけられてきた。一方、SASP の脂質成分についてはあまり研究されていない。我々は、SASP のセグメントを促進し、増殖停止を強化するいくつかのオキシリピンの生合成を、老化細胞が活性化することを示している。特に、老化細胞は、これまで研究されてこなかった細胞内のプロスタグランジン、1a,1b-dihomo-15-deoxy-delta-12,14-prostaglandin J2 を合成し、蓄積する。放出された15-デオキシ-デルタ-12,14-プロスタグランジン J2 は、培養や生体内での老化のバイオマーカーとなる。この脂質やその他のプロスタグランジン D2 関連脂質は、RAS シグナルを活性化することにより、老化停止や SASP を促進する。これらのデータは、細胞老化の重要な側面と、老化現象を検出する方法を明らかにしていたことになる。

2021年7月7日 堀部 寛治 抄読

Orthodontic Force-Induced BMAL1 in PDLCs Is a Vital Osteoclastic Activator

Y Xie, Q Tang, S Yu, W Zheng, G Chen, X Huang, L Chen.

J Dent Res. 22: 220345211019949, 2021

歯の矯正移動によって歯根膜細胞で発現が誘導される BMAL1 は、重要な破骨細胞活性化因子である。

歯列矯正移動(OTM)は、歯根膜細胞(PDLC)が生体力学的負荷を感知後、歯槽骨のリモデリングを開始するシグナルを放出することによって行われる。しかし、PDLC が生体刺激を感知し、破骨細胞活性に影響を与えるメカニズムは未だ不明である。本研究では、概日リズムを形成する時計タンパク質である Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1 (BMAL1)がPDLCの生体力学的刺激の感知と伝達に強く関与していることを明らかにした。歯列矯正移動は、歯周組織および培養 PDLC における BMAL1 の発現を、ERK (extracellular signal-regulated kinase) および AP1 (activator protein 1) 依存的に上昇させる。BMAL1 発現の増加は、PDLC における CCL2 (C-C motif chemokine 2) および RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) の分泌を促進する。その結果、破骨細胞へと分化する単球のリクルートを促進することが示唆された。その結果、矯正力によって誘導された AP1 が BMAL1 プロモーターと直接相互作用し、PDLC の遺伝子転写を活性化することが明らかになった。ERK リン酸化阻害剤 U0126 または BMAL1 阻害剤 GSK4112 を局所的に投与すると、ERK/AP1/BMAL1 シグナルが抑制されることが確認された。これらの投与群のラットでは、歯の矯正移動時の圧迫側における破骨細胞活性は劇的に低下し、矯正移動量もほぼゼロになった。以上のことから、PDLCs における力学的負荷による BMAL1 の発現は、破骨細胞活性の制御に深く関与し、歯槽骨のリモデリングに重要な役割を担っていることが示唆された。BMAL1 は、OTM を促進し、病的な骨再形成を抑制するための有用な治療標的である可能性が示唆された。

2021年7月14日(水)小出雅則抄読

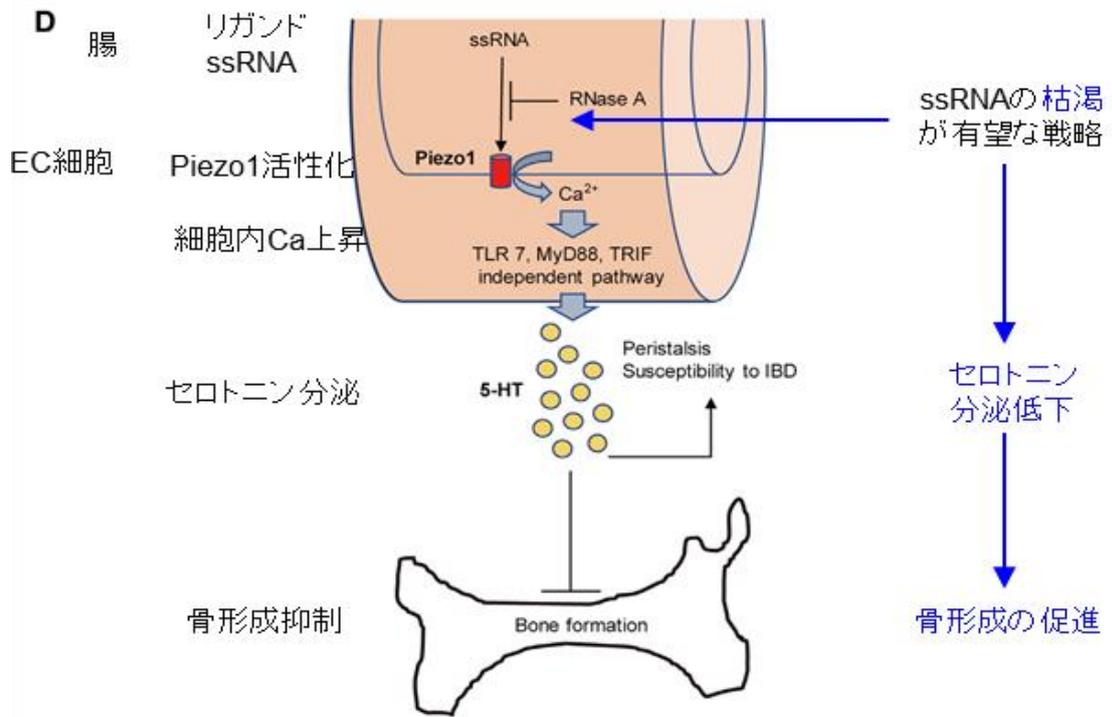
RNA Sensing by Gut Piezo1 Is Essential for Systemic Serotonin Synthesis

Sugisawa E, Takayama Y, Takemura N, Kondo T, Hatakeyama S, Kumagai Y,
Sunagawa M, Tominaga M, Maruyama K

Cell. 182:609-624, 2020

腸 Piezo1 による RNA 感知は全身のセロトニン合成に不可欠である

消化管の腸クロム親和性細胞は、セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン[5-HT])の産生を介して骨と腸の恒常性を調節する。近年、腸内細菌が 5-HT レベルを調節することが報告された。しかし、正確な分子メカニズムは未解明であった。著者らは、腸内のイオンチャネル Piezo1 が 5-HT 産生を支配する一本鎖 RNA (ssRNA) のセンサーであることを明らかにした。Piezo1 腸上皮特異的欠損マウスは、腸の蠕動運動を障害し、実験的大腸炎を軽減し、血清 5-HT レベルを低下させた。このマウスは、全身性の 5-HT 低下のため、骨形成を増加させた。また、糞便の ssRNA は、Piezo1 リガンドとして同定され、腸からの ssRNA で刺激された 5-HT 合成は MyD88/TRIF に非依存的に誘導された。RNase A の結腸注入は、腸の運動性を抑制し、骨量を増加させた。これらの結果は、腸の ssRNA が全身性 5-HT レベルの主な決定因子であることを示唆しており、ssRNA-Piezo1 経路が骨や腸の疾患の治療の予防標的と成りうることを示した。今後、ヒトにおける ssRNA-Piezo1 経路の障害が骨や腸の疾患を改善させる報告を期待したい。



2021年7月14日 西田 大輔 抄読

Cathepsin K deficiency promotes alveolar bone regeneration by promoting jaw bone marrow mesenchymal stem cells proliferation and differentiation via glycolysis pathway

Wuyang Zhang, Zhiwei Dong, Dengke Li, Bei Li, Yuan Liu, Xueni Zheng, Hui Liu, Hongzhi Zhou, Kaijin Hu, Yang Xue.

Cell Prolif. 54: e13058, 2021

カテプシン K 欠損は、解糖系を介して顎骨の骨髄間葉系幹細胞の増殖と分化を促進することにより、歯槽骨の再生を促進する

カテプシン K(CTSK)は、主に破骨細胞から分泌される I 型コラーゲンを分解するシステインプロテアーゼである。CTSK は破骨細胞特異的に発現し、骨吸収に関与すると報告されていたが、近年では、マクロファージ、樹状細胞、骨芽細胞、間葉系幹細胞(MSC)などにも発現することが報告されている。また、CTSK の全身性の欠如は、骨硬化症を示すが、骨形成が亢進し、骨量は増加する。本論文では、この CTSK 欠損による骨形成亢進に着目し、抜歯モデルを用いて、歯槽骨の再生における CTSK の役割について検討した。野生型マウスと比較して、CTSK 欠損マウスは、抜歯後の歯槽骨再生が促進していた。この時、破骨細胞数に違いは認められなかったが、骨芽細胞系のマーカーである Osterix を発現する細胞が増加していることがわかった。また、抜歯後の歯槽骨再生時の CTSK 陽性細胞は、MSC マーカーである CD90,CD44 と Osx を発現していることが示された。そこで次に、MSC における CTSK が骨形成に及ぼす影響を CTSK 欠損マウス、CTSK 阻害剤を用いて確認してところ、CTSK の欠如は、MSC の増殖、骨芽細胞分化を促進することがわかった。CTSK の欠如が MSC の増殖、骨芽細胞の分化を促進するメカニズムを探求するために、RNA seq を行ったところ、CTSK 欠損マウスでは、解糖系酵素の上昇がみられ、解糖系が亢進していることがわかった。そこで、実際に CTSK 阻害による解糖系の亢進が、骨形成に影響するかを確認するため、解糖系阻害剤を用いたアッセイを行ったところ、解糖系を阻害することで、CTSK 欠如による MSC の増殖と骨芽細胞分化が抑制された。以上のことから、CTSK の欠如が解糖系をアップレギュレートすることによって MSC の増殖と骨芽細胞の分化を促進することで歯槽骨の再生が促進する可能性が示唆された。

2021年7月21日(水) 中村浩彰 抄読

Sensory nerve-deficient microenvironment impairs tooth homeostasis by inducing apoptosis of dental pulp stem cells.

Liu AQ, Zhang LS, Fei DD, Guo H, Wu ML, Liu J, He XN, Zhang YJ, Xuan K and Li B.

Cell Prolif. 53: e12803, 2020

知覚神経は歯髄の微小環境の維持に重要である

本研究は、歯髄の組織構築および歯髄幹細胞(DPSC)に対する知覚神経の役割について in vivoおよびin vitroで検討したものである。

まず、著者らはラットに下歯槽神経切除(IANx; inferior alveolar nerve section)、上頸神経節除去(SCGx; superior cervical ganglion removal)を行い、知覚神経、交感神経を除去して、下顎切歯の歯髄の変化を μ CTおよび組織学的に検討した。知覚神経切断群においてのみ、歯髄内に石灰化物が形成され、象牙質形成が阻害されたことから、知覚神経が歯髄の微小環境維持に重要な役割を担っていることが示唆された。また、知覚神経切断後の歯髄ではアクチビンB発現が低下しており、それぞれのDPSCを採取して比較したところ、IANx-DPSCはSham-DPSCに比べて増殖活性が低下し、アポトーシスを生じやすいことがわかった。さらに、IANx-DPSCにアクチビンBを添加すると、増殖活性は回復し、アポトーシスは減少した。すなわち、DPSCの維持にはアクチビンB / SMAD2 / 3シグナル伝達が重要な役割を担っていると考えられた。著者らは知覚神経から歯髄幹細胞を維持する因子が産生され、その一つとしてアクチビンBを推測している。

これまでも知覚神経切断により象牙質形成が低下することは、他の研究者によっても報告されている。しかし、本論文におけるIANx群の組織像は歯髄壊死を示しており、下歯槽神経の剖出時にラウンドバーで下顎切歯の形成端を損傷した可能性があり、歯髄内の石灰化物についてはアーチファクトであると思われる。

2021年7月21日(水) 中道裕子 抄読

Development of selective bispecific Wnt mimetics for bone loss and repair

Tristan W. Fowler, Troy L. Mitchell, Claudia Y. Janda, Liqin Xie, Shengjiang Tu, Hui Chen, Haili Zhang, Jingjing Ye, Brian Ouyang, Tom Z. Yuan, Sung-Jin Lee, Maureen Newman, Nikita Tripuraneni, Erica S. Rego, Devin Mutha, Archana Dilip¹, Meghah Vuppapapaty, Helene Baribault, Wen-Chen Yeh, Yang Li

Nat Commun. 12: 3247, 2021

骨量減少と修復のための選択的二重特異性 Wnt 模倣分子の開発

Wnt シグナル伝達経路は、ヒトおよびげっ歯類モデルにおいて骨量制御と精密に結びついている。著者らは、強力で選択的な Wnt 模倣分子を合成するためのナノ抗体（ラクダ科 VHH 鎖）ベースのプラットフォームを設計した。このプラットフォームを使用して、Frizzled と LRP5 または LRP6 をターゲットとする複数の二重特異性 Wnt 模倣分子を開発し、種々のマウスモデルにおいてそれらの Wnt 模倣分子の骨量への影響を評価した。これらの合成 Wnt アゴニストは、迅速で頑強な骨構造構築効果を示し、さまざまな病態モデル（骨粗鬆症、老化、長管骨骨折）において、骨量不足および骨欠損を治した。さらに、これらの Wnt アゴニストは、骨吸収抑制薬ビスホスホネートまたは抗スクレロシン抗体と併用すると、単剤療法と比較して、さらなる骨の形成と維持効果が観察された。以上の結果は、重度または急性の骨形成不全の状態にある個人に利益をもたらす可能性を示す。「本論文のデータは、骨粗鬆症を含めた、低骨密度を呈する病気の治療のために、継続的な Wnt 模倣薬剤の開発を支持するものである」と、著者らは主張している。



Open oval:
VHH binds to LRP5 or 6

Filled ovals:
IgG binds to Frizzled 1, 2, 7 or
Frizzled 1, 2, 5, 7, 8

図1 本論文において開発された二重特異性Wnt 模倣分子

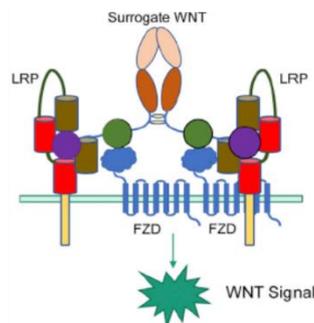


図2 二重特異性Wnt 模倣分子の作用機構
(Cell Chem Biol 2020 より)

2021年8月25日(水) 三好智博 抄読

Acetate differentially regulates IgA reactivity to commensal bacteria

Takeuchi T, Miyauchi E, Kanaya T, Kato T, Nakanishi Y, Watanabe T, Kitami T, Taida T, Sasaki T, Negishi H, Shimamoto S, Matsuyama A, Kimura I, Williams IR, Ohara O, Ohno H.

Nature. 595, 560-564, 2021

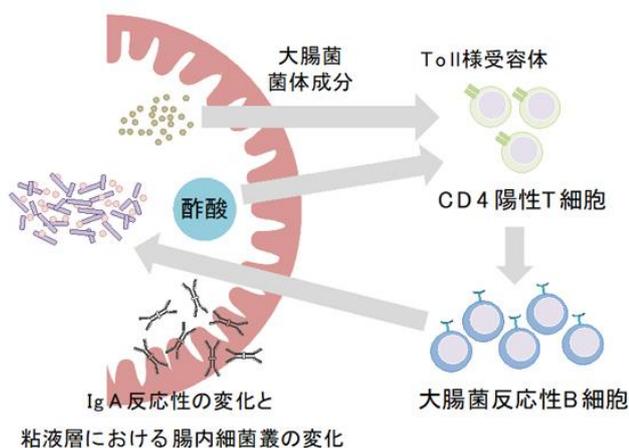
酢酸は、共生細菌に対するIgAの反応性を特異的に調節する

「免疫グロブリンA(IgA)」は、ヒト体内で非常に多く産生される免疫グロブリンであり、主に腸管などの粘膜面から分泌されます。IgAは腸内細菌に結合することで、腸内細菌の増殖・定着・機能を制御している。しかし、ダイナミックに変化する腸内環境に対応して、腸内細菌に対するIgAの反応性がどのように調節されるかは不明である。

近年の報告から、腸内細菌が産生する代謝物が、腸管における免疫機能に大きな影響を与えていることが判明しつつあります。特に、腸内細菌の主要な代謝物である「短鎖脂肪酸」は、多くの免疫細胞の誘導・機能の制御に関与することが明らかになりつつある。短鎖脂肪酸がIgAの分泌量を増加させる可能性も示唆されている。

本論文では、短鎖脂肪酸がIgAの機能制御にも関与するのではないかと仮説を立て、実験的に検証した。

今回の研究では、腸内細菌の代謝物である酢酸が腸内細菌の菌体成分とともにT細胞依存的IgA産生を増強することでIgAのバランスを変化させること、酢酸が特に病原性共生細菌へのIgA産生を増加させることで細菌の腸管内局在性に影響を与えることが明らかになった。



2021年8月25日(水) 山下照仁抄読

Aged skeletal stem cells generate an inflammatory degenerative niche.

Ambrosi TH, Marecic O, McArdle A, Sinha R, Gulati GS, Tong X, Wang Y, Steininger HM, Hoover MY, Koepke LS, Murphy MP, Sokol J, Seo EY, Tevlin R, Lopez M, Brewer RE, Mascharak S, Lu L, Ajanaku O, Conley SD, Seita J, Morri M, Neff NF, Sahoo D, Yang F, Weissman IL, Longaker MT, Chan CKF.

Nature. 18:419-431, 2021

老化した骨格幹細胞は、炎症性変性ニッチを生成する

加齢や病気によって骨格が損なわれるのは、骨芽細胞と破骨細胞の相反する作用のバランスが崩れているためである。本研究で著者らは、マウスの骨格幹細胞(SSC)の本質的な加齢が、骨髓ニッチにおけるシグナル伝達を変化させ、骨と血液の系統分化を歪め、再生能力の低い脆弱な骨をもたらすことを明らかにした。加齢したSSCは、骨や軟骨を形成する能力が低下する一方で、炎症性サイトカインや骨吸収促進サイトカインを高レベルで発現する間質細胞を多く産生する。シングルセルRNAシーケンス法を用いた研究により、加齢マウスのSSCにおける機能低下とトランスクリプトームの多様性の低下が関連づけられ、これが骨髓ニッチの変容に寄与していることを示した。若齢マウスとの異時性パラバイオーシスによる血液循環や、若齢マウス由来の造血幹細胞を用いた全身的な再構成などを施しても、老齢マウスの加齢したSSCの骨軟骨形成能の低下は回復せず、また骨量や骨格の治癒パラメータも改善しなかった。逆に、加齢したSSC子孫細胞は、破骨細胞の機能を亢進したり、造血幹細胞や前駆細胞による骨髓系の変質を促進した。以上の結果から、SSCの老化が造血器の老化のドライバーであることが示唆された。BMP2とCSF1アンタゴニストを組み合わせた処置を骨折部に施す実験の結果、加齢したSSCを再活性化させ、同時に炎症や破骨細胞の増殖を抑制することにより、加齢マウスの骨再生能力の低下を若齢レベルに戻すことができた。今回の発見は、骨格の老化の原因となっている複雑で多因子性のメカニズムを解明するものであり、老化した骨格を若返らせることができる可能性を示している。

2021年9月1日(水) 平賀徹 抄読

SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva

Huang N, Pérez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, Conde CD, Gasmi B, Stein S, Beach M, Pelayo E, Maldonado JO, Lafont BA, Jang SI, Nasir N, Padilla RJ, Murrah VA, Maile R, Lovell W, Wallet SM, Bowman NM, Meinig SL, Wolfgang MC, Choudhury SN, Novotny M, Aevermann BD, Scheuermann RH, Cannon G, Anderson CW, Lee RE, Marchesan JT, Bush M, Freire M, Kimple AJ, Herr DL, Rabin J, Grazioli A, Das S, French BN, Pranzatelli T, Chiorini JA, Kleiner DE, Pittaluga S, Hewitt SM, Burbelo PD, Chertow D; NIH COVID-19 Autopsy Consortium; HCA Oral and Craniofacial Biological Network, Frank K, Lee J, Boucher RC, Teichmann SA, Warner BM, Byrd KM.

Nat Med. 27: 892-903, 2021

口腔および唾液の SARS-CoV-2 感染

味覚消失、口渇、潰瘍、粘膜疹、粘膜斑などの粘膜病変を含む感染の兆候にもかかわらず、コロナウイルス感染症 2019 (COVID-19) における口腔の関与はよくわかっていない。これに対処するために、ヒトの小唾液腺と歯肉の 2 つのシングルセル RNA シーケンスデータセット (9 サンプル、13,824 セル) を生成して分析し、50 個のセルクラスターを特定した。統合された細胞の正規化と注釈を使用して、腺と歯肉の間の 34 の固有の細胞亜集団を分類した。ACE2 や TMPRSS2 など、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) ウイルス侵入因子は、腺の上皮細胞や口腔粘膜で広く濃縮されていた。RNA およびタンパク質発現評価を使用して、腺および粘膜における SARS-CoV-2 感染を確認した。SARS-CoV-2 に感染した個人の唾液には、ACE2 および TMPRSS2 の発現と持続的な SARS-CoV-2 感染を示す上皮細胞が含まれていた。無症候性の個人からの無細胞および細胞唾液画分は、*ex vivo* で SARS-CoV-2 を伝達することが見出された。一致した鼻咽頭と唾液のサンプルは、明確なウイルス排出のダイナミクスを示し、唾液のウイルス量は、味覚喪失を含む COVID-19 症状と相関していた。回復すると、この無症候性コホートは、SARS-CoV-2 に対する持続的な唾液 IgG 抗体を示した。まとめると、これらのデータは、口腔が SARS-CoV-2 感染の重要な部位であり、唾液が SARS-CoV-2 感染の潜在的な経路であることを示している。

2021年9月8日(水) 吉田明弘抄読

Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians

Yuko Sato, Koji Atarashi, Damian R Plichta, Yasumichi Arai, Satoshi Sasajima, Sean M Kearney, Wataru Suda, Kozue Takeshita, Takahiro Sasaki, Shoki Okamoto, Ashwin N Skelly, Yuki Okamura, Hera Vlamakis, Youxian Li, Takeshi Tanoue, Hajime Takei, Hiroshi Nittono, Seiko Narushima, Junichiro Irie, Hiroshi Itoh, Kyoji Moriya, Yuki Sugiura, Makoto Suematsu, Nobuko Moritoki, Shinsuke Shibata, Dan R Littman, Michael A Fischbach, Yoshifumi Uwamino, Takashi Inoue, Akira Honda, Masahira Hattori, Tsuyoshi Murai, Ramnik J Xavier, Nobuyoshi Hirose, Kenya Honda

Nature 2021 Jul 29. doi: 10.1038/s41586-021-03832-5. Online ahead of print.

百寿者のマイクロバイオームで増加する新たな胆汁酸の生合成経路

百歳以上の人は、加齢に伴う病気、慢性炎症、および感染症に対する感受性の低下を示す。ここでは、百歳以上の人が、イソ、3-オキソ-、アロ-、3-オキソアロ-、イソアロ-リトコール酸(LCA)などのユニークな二次胆汁酸(BA)を生成できる微生物が豊富な腸内細菌叢を持っていることを示す。これらのBAの中で、isoalloLCAの生合成経路はこれまで解明されていなかった。百歳以上の糞便微生物叢からの68の細菌分離株をスクリーニングすることにより、Odoribacteraceae株をin vitro およびin vivoの両方でisoalloLCAの効果的な産生菌として特定した。さらに、我々は酵素5 α -レダクターゼ(5AR)と3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(3 β HSDH)がisoalloLCA産生に関与していることを発見した。IsoalloLCAは、クロストリジウム・ディフィシルやエンテロコッカス・フェシウムなどのグラム陽性(グラム陰性ではない)の多剤耐性病原菌に対して強力な抗菌効果を発揮した。これらの発見は、特定の胆汁酸代謝が病原性感染のリスクの低減に関与している可能性があり、それにより腸の恒常性の維持に寄与する可能性があることを示唆している。

2021年9月8日(水) 上原俊介抄読

Polyamine metabolism is a central determinant of helper T cell lineage fidelity.

Puleston DJ, Baixauli F, Sanin DE, Edwards-Hicks J, Villa M, Kabat AM, Kamiński MM, Stanckzak M, Weiss HJ, Grzes KM, Piletic K, Field CS, Corrado M, Haessler F, Wang C, Musa Y, Schimmelpfennig L, Flachsmann L, Mittler G, Yosef N, Kuchroo VK, Buescher JM, Balabanov S, Pearce EJ, Green DR, Pearce EL.

Cell. 184: 4186, 2021

ポリアミン代謝はヘルパーT細胞系列の忠実性の中心的決定因子である

ポリアミン合成は、T細胞活性化過程における最も重要な代謝変化の1つだが、この生物学的意味はほとんど知られていない。この論文で、我々は、ポリアミン代謝が、CD4⁺ヘルパーT細胞(T_H)がさまざまな機能的運命に極性化する能力を支配する基本的なプロセスであることを示す。ポリアミン合成に重要な酵素であるオルニチン脱炭酸酵素の欠損は、CD4⁺T細胞が、多様なサイトカインとT_H細胞サブセット全体の系統を定義する転写因子の異所性発現によって強調される、正しいサブセットに分化できないという深刻な傷害をもたらす。ポリアミンは、アミノ酸ヒプシンを合成するデオキシヒプシン合成酵素の基質を提供することによってT_H分化を制御し、T細胞がヒプシンを欠損しているマウスは重度の腸の炎症性疾患を発症する。ポリアミン-ヒプシン欠乏は、ヒストンのアセチル化と再配線されたトリカルボン酸(TCA)回路の変化によって引き起こされる広範なエピジェネティックなリモデリングを引き起こした。したがって、ポリアミン代謝は、T_H細胞サブセットの忠実性に集中させるためのエピゲノムの維持に重要である。

2021年9月15日 石田 昌義 抄読

Chronic expression of p16 INK4a in the epidermis induces Wnt-mediated hyperplasia and promotes tumor initiation

Narmen Azazmeh, Benjamin Assouline, Eitan Winter, Shmuel Rupp, Yuval Nevo, Alexander Maly, Karen Meir, Agnieszka K. Witkiewicz, Jonathan Cohen, Sophia V. Rizou, Eli Pikarsky, Chen Luxenburg, Vassilis G. Gorgoulis & Ittai Ben-Porath

Nat Commun 11, 2711 (2020)

表皮における p16INK4a の慢性的な発現は、Wnt を介した過形成を誘導し、腫瘍の発生を促進する

p16INK4a (CDKN2A) は、細胞周期の停止や老化を誘導する重要な癌抑制因子である。p16INK4a を発現する細胞は、老化した組織に蓄積され、前癌病変にも発現するが、その生理的効果はよくわかっていない。我々は、マウスの表皮に人為的に p16INK4a を長期にわたって発現させると、p16(transgene)を発現していないケラチノサイトの高い増殖率を伴う過形成および異形成が生じることを発見した。また、p16INK4a を継続的に発現させると、発がん剤処理後に形成される表皮乳頭腫の数が増加する。Wnt 経路のリガンドおよび標的因子は、p16INK4a の長期発現により活性化され、Wnt の阻害により p16INK4a による過形成が抑制される。老化細胞除去処理(senolytic)は、p16INK4a を発現する細胞数を減少させ、Wnt の活性化と過形成を抑制する。扁平上皮癌の前駆体であるヒトの光線性角化症では、p16INK4a を発現している細胞が分裂している細胞に隣接して見られ、パラクライン相互作用と一致している。これらの結果から、p16INK4a の慢性的な発現は、Wnt を介したパラクライン刺激によって過形成を誘導するのに十分であることが明らかになり、この腫瘍抑制因子が初期の前悪性表皮病変の形成を促進することが示唆された。

2021年9月22日(水) 岩本 莉奈 抄読

Endothelial ZEB1 promotes angiogenesis-dependent bone formation and reverses osteoporosis

Fu R, Lv WC, Xu Y, Gong MY, Chen XJ, Jiang N, Xu Y, Yao QQ, Di L, Lu T, Wang LM, Mo R, Wu ZQ.

Nat Commun. 11: 460, 2020

内皮 ZEB1 は血管新生に依存する骨形成を促進し、骨粗鬆症を逆転させる

最近の骨代謝の制御に対する関心は、血管新生と骨形成を結びつけて報告されている特殊なサブセットである CD31^{hi}endomucin^{hi} 血管に注がれている。しかしながら、これらのプロセスを結ぶ根底的なメカニズムはほとんど定義されていない。この論文では、zinc-finger transcription factor ZEB1 がヒト及びマウスの CD31^{hi}endomucin^{hi} 内皮で主に発現していることを示している。血管内皮細胞特異的に ZEB1 を欠損したマウスは、骨における CD31^{hi}endomucin^{hi} 血管形成が障害されることで骨形成が減少した。メカニズムとして、ZEB1 欠損は Dll4 及び Notch1 プロモーターのヒストンアセチル化を減少させ、それにより骨の血管形成及び骨形成をコントロールする主要な経路である Notch シグナルをエピジェネティックに抑制した。骨格内皮における ZEB1 発現は骨粗鬆症マウス及びヒトにおいて減少した。骨粗鬆症マウスにおける Zeb1-含有リソソーム注射は、骨格内皮の障害された Notch シグナルを回復し、それにより血管形成依存的な骨形成が促進され、骨喪失が改善された。低 ZEB1/Notch シグナルの薬理的な逆転は血管形成依存的な骨形成促進による骨粗鬆症患者において治療効果をもたらすかもしれない。

2021年9月22日 堀部 寛治 抄読

Gli1+ progenitors mediate bone anabolic function of teriparatide via Hh and Igf signaling

Y Shi, X Liao, J Y. Long, L Yao, J Chen, B Yin, F Lou, G He, L Ye, L Qin, F Long.

Cell Rep. 36:109542, 2021

Gli1+前駆細胞を標的としたテリパラチドの骨形成作用は Hh および Igf シグナルを介して行われる。

テリパラチドは世界で最も広く処方されている骨形成促進薬だが、その標的細胞の定義はいまだ不完全である。Gli1+骨幹間葉系前駆細胞 (metaphyseal mesenchymal progenitors: MMP) は、成長期のマウスにおいて骨芽細胞の主要な供給源であるが、テリパラチドに対する応答性は不明である。筆者らは、テリパラチドが MMP の増殖、骨芽細胞分化の両方を促進することを、細胞系譜解析により明らかにした。また、Single Cell RNA 解析の結果、MMPs の間において多様性があり、その中には軟骨細胞様骨前駆細胞 (chondrocyte-like osteoprogenitor: COP) が含まれていることが判明した。COP は、ヘッジホッグ (Hh) 標的遺伝子と insulin-like growth factor 1 receptor (Igf1r) を MMP 細胞クラスターで最も多く発現していることが判明した。COP は Pth1r も発現しており、テリパラチド処理により Igf1r の発現がさらに上昇する。Hh シグナルの阻害や MMP の Igf1r の欠失は、テリパラチドの増殖効果や骨形成効果を減弱させる。したがって、COP はテリパラチドの標的細胞であり、Hh シグナルと Igf シグナルが成長期マウスの骨代謝反応に重要であることが明らかになった。

2021年9月29日(水)小出雅則抄読

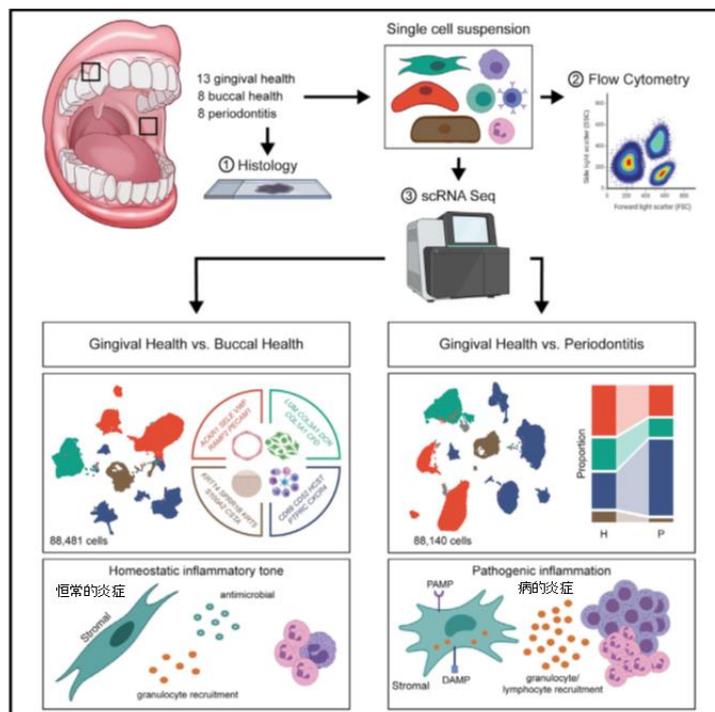
Human oral mucosa cell atlas reveals a stromal-neutrophil axis regulating tissue immunity

Williams DW, Greenwell-Wild T, Brenchley L, Dutzan N, Overmiller A, Sawaya AP, Webb S, Martin D, NIDCD/NIDCR Genomics and Computational Biology Core, Hajishengallis G, Divaris K, Morasso M, Haniffa M, Moutsopoulos NM

Cell. 184:4090-104, 2021

ヒト口腔粘膜細胞アトラスは、組織免疫を調節する間葉-好中球軸を明らかにする

口腔粘膜は、微生物が最初に曝露するバリア組織である。口腔バリアは抗原と共生微生物の豊富な曝露の場所であり、最も一般的なヒトの炎症性疾患の1つである歯周炎が発症する組織である。著者らは、組織固有の病態の理解を深めるために、健常人と歯周炎患者のヒト口腔粘膜の単一細胞トランスクリプトームアトラスを編集した。口腔粘膜組織の複雑な細胞の状況を明らかにし、抗菌作用と好中球の動員を促進する炎症性の特徴を持つ上皮細胞と間葉細胞の集団を特定した。これらの発見は、過剰な間葉細胞の応答性と歯周炎における好中球や白血球の浸潤の増強とを結び付ける。この研究は、粘膜組織の恒常性と歯周炎における口腔粘膜組織の役割や特徴についての情報を提供した。



2021年9月29日 西田 大輔 抄読

Endothelial-Initiated Crosstalk Regulates Dental Pulp Stem Cell Self-Renewal

M Oh, Z Zhang, A Mantesso, A E Oklejas, J E Nör.

J Dent Res. 2020 Aug;99(9):1102-1111.

内皮細胞由来のクロストークは歯髄幹細胞の自己複製を調節する

幹細胞の運命は、血管周囲の微小環境との相互作用により調節される。ただし、歯髄における血管周囲の内皮細胞と幹細胞の間の分子クロストークの関連性は、不明である。この論文では、歯髄幹細胞の自己複製を維持するためには、内皮細胞から開始されるシグナル伝達が必要であるという仮説を立て、検証した。共焦点顕微鏡による解析により、ALDH1^{high} および Bmi-1^{high} 幹細胞が、血管周囲に局在化していることが示された。3次元培養によるスフェロイド形成アッセイは、内皮細胞由来の IL-6 が、3次元培養された歯髄幹細胞の自己再生を促進させることを示した。この時、内皮細胞由来 IL-6 が IL-6R (IL-6 Receptor) とシグナルトランスデューサーおよびアクチベーターを活性化することが実証された。これらのシグナルにより、歯髄幹における STAT3 シグナル伝達の発現と Bmi-1 (幹細胞自己複製のマスターレギュレーター) の発現を誘導することが示された。shRNA-STAT3 を形質導入された、歯髄幹細胞の免疫不全マウスへの移植実験は、正常組織と比較して、ALDH1^{high} または Bmi-1^{high} 細胞に囲まれた血管の数を減少させることを明らかにした。そして、in vitro での毛細血管形成アッセイでは、IL-6 の阻害または STAT3 シグナル伝達の阻害が、歯髄幹細胞の脈管形成能力を低下させることがわかった。まとめると、これらのデータは、内皮細胞由来の IL-6 は、STAT3 シグナル伝達と Bmi-1 の誘導を介して、歯髄幹細胞の自己複製を促進することを示している。また、歯髄における、血管周囲ニッチの内皮細胞と幹細胞間のクロストークが、幹細胞プールの維持に重要であることを示唆している。

2021年10月6日(水) 中道裕子 抄読

The epigenetic regulator Mll1 is required for Wnt-driven intestinal tumorigenesis and cancer stemness

Johanna Grinat, Julian Heuberger, Ramon Oliveira Vidal, Neha Goveas, Frauke Kosel, Antoni Berenguer-Llargo, Andrea Kranz, Annika Wulf-Goldenberg, Diana Behrens, Bálint Melcher, Sascha Sauer, Michael Vieth, Eduard Batlle, A. Francis Stewart & Walter Birchmeier

Nat Commun 11:6422, 2020

エピジェネティック制御因子 Mll1 は、Wnt 駆動性の腸管における腫瘍形成と癌の幹細胞性維持に必要である

Wnt/ β -カテニンシグナル伝達は、腸管における発癌と癌幹細胞維持に極めて重要である。この論文で筆者らは、ヒストンメチルトランスフェラーゼ Mll1 を Wnt 駆動性の腸癌の制御因子として同定した。Mll1 は、 β -カテニンの核局在が増加した状態を伴って正常腸組織の Lgr5+幹細胞とヒト結腸癌で高レベルに発現していた。高レベルの MLL1 発現は、結腸癌患者の低い生存率と関連していた。マウスにおける Mll1 の遺伝的除去は、Lgr5+腸幹細胞からの Wnt/ β -カテニン駆動性の腺腫形成を予防した。ヒト結腸癌細胞塊(スフェア)培養において Mll1 の遺伝的除去は、スフェアの自己複製を減少させた。免疫不全マウスへ Mll1 欠損スフェアを移植した場合も、腫瘍の成長は停止した。Mll1 は Wnt/ β -カテニン標的遺伝子 Lgr5 を含む幹細胞遺伝子の発現を制御した。Mll1 遺伝子発現を抑制すると、腸管の幹細胞遺伝子プロモーター上におけるヒストンのメチル化状態が、転写活性化を示す H3K4トリメチル化から、転写抑制状態を示す H3K27トリメチル化に切り替わった。Mll1 は、ポリコーム抑制複合体 2 (PRC2) が実行する H3K27トリメチル化による遺伝子サイレンシングに拮抗することにより、幹細胞の遺伝子発現を維持した。Wnt シグナル分子の変異による腸腫瘍開始細胞のトランスクリプトームプロファイリングは、癌の幹細胞性を維持し杯細胞への分化にも必要な転写因子 Gata4/6 発現を調節することを明らかにした。本論文の結果は、Mll1 が Wnt/ β -カテニン誘導性の腸管腫瘍形成と腸管癌の幹細胞性維持に必須のエピジェネティック制御因子であることを示している。

2021年10月6日(水) 中村浩彰 抄読

Highly multiplexed tissue imaging using repeated oligonucleotide exchange reaction

Kennedy-Darling J, Bhate SS, Hickey JW, Black S, Barlow GL, Vazquez G, Venkataraman VG, Samusik N, Goltsev Y, Schürch CM and Nolan GP

Eur. J. Immunol. 2021. 51: 1262–1277

オリゴヌクレオチドバーコード標識抗体と蛍光標識オリゴヌクレオチドを用いた多重蛍光免疫染色の有用性

近年、シングルセルの遺伝子発現解析が可能になり、組織を構成する細胞の特徴が明らかになりつつある。しかし、この解析法では組織内での空間的位置情報が失われてしまうという欠点がある。本論文は、多種類のパラメーターを免疫染色するにより空間的位置情報を有したままシングルセルの特徴を解析するCO-Detection by indEXing (CODEX) 法を開発したものである。

これまでの多重免疫染色は一次および二次抗体の動物種、リプローブの信頼性、蛍光顕微鏡のチャンネル数の問題等があり、数種類が限界であった。CODEX法では、オリゴヌクレオチドバーコード標識抗体と相補的な蛍光標識オリゴヌクレオチドの反応により一次抗体の結合部位を可視化する点に新規性がある。1回に青、赤、緑の3種類の蛍光画像を取り込み、変性・洗浄後に、別の相補的な蛍光標識オリゴヌクレオチドにより他のタンパク質局在を検出するという過程を全自動で繰り返す。すなわち、蛍光顕微鏡の検出波長は3種類であっても擬似カラー表示により数十種類の多重染色イメージを得ることができるという画期的な手法である。さらに、シングルセルの情報からクラスター解析を行うことも可能である。

著者らは、ヒトリンパ組織(扁桃、脾臓、リンパ節)を46種類の抗体で多重染色し、シングルセル解析したところ、血球系細胞は31種類のクラスターに分類された。また、リンパ小節の内部(胚中心)とその周囲に分けて、細胞構成を評価したところ、それぞれのリンパ組織で差がみられた。さらに、cell-cell density correlation analysisによりどのような細胞同士が近接して存在するかを解析すると、胚中心で増殖性のBリンパ球、ヘルパーTリンパ球、樹状細胞の高い相関を持って存在しており、胚中心で生じている現象を反映していることがわかった。

CODEX法は空間的位置情報を含んだシングルセル解析が可能であり、形態学と細胞生物学を融合した解析法である。この手法により組織構造の細胞基盤、細胞間相互作用等の分析が可能であると考えられ、組織の恒常性と疾患の背後にある生物学的メカニズムの解明への応用が期待できる。

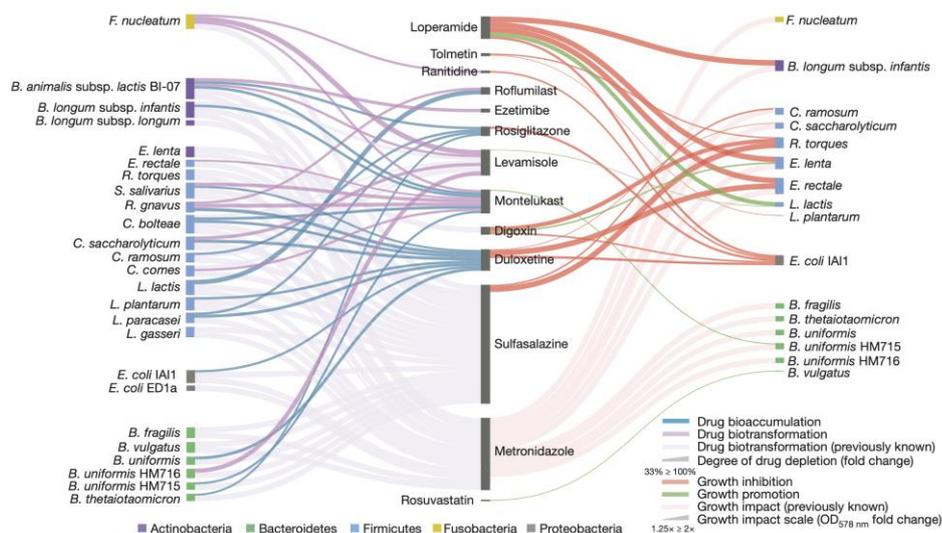
Bioaccumulation of therapeutic drugs by human gut bacteria

Klünemann M, Andrejev S, Blasche S, Mateus A, Phapale P, Devendran S, Vappiani J, Simon B, Scott TA, Kafkia E, Konstantinidis D, Zirngibl K, Mastroilli E, Banzhaf M, Mackmull MT, Hövelmann F, Nesme L, Brochado AR, Maier L, Bock T, Periwal V, Kumar M, Kim Y, Tramontano M, Schultz C, Beck M, Hennig J, Zimmermann M, Sévin DC, Cabreiro F, Savitski MM, Bork P, Typas A, Patil KR.

Nature 597, 533-538 (2021)

ヒト腸内細菌による治療薬の細菌内蓄積

腸内の細菌は、治療薬の利用可能性と有効性を調節することがわかってきているが、薬物と細菌の間の相互作用の全体像は、まだ明らかになっていない。これまで提案されている主なメカニズムは、微生物による薬物の化学的変換(生体内変換)である。本研究では、25種類の腸内細菌の代表的な菌株による構造的に多様な薬物(15種類)の枯渇を調査しました。これにより、70の細菌と薬物の相互作用が明らかになり、そのうち29は新規の相互作用であった。新しい相互作用の半分以上は生体内蓄積に起因する可能性がある。つまり、化学的に修飾することなく、ほとんどの場合、細菌の増殖に影響を与えることなく、薬物を細胞内に保存する細菌であった。この研究では、クリックケミストリー、熱プロテオームプロファイリング、メタボロミクスを使用して、抗うつ薬デュロキセチンの生体内蓄積の分子基盤を解析した。デュロキセチンはいくつかの代謝酵素に結合し、それぞれの細菌の代謝物の分泌を変化させることを示した。デュロキセチンは細菌叢の構成を著しく変化させ、生体内蓄積細菌が線虫のデュロキセチンに対する行動反応を弱めることを示しました。



2021 年 10 月 13 日(水) 山下照仁抄読

The gut microbiota induces Peyer's-patch-dependent secretion of maternal IgA into milk.

Usami K, Niimi K, Matsuo A, Suyama Y, Sakai Y, Sato S, Fujihashi K, Kiyono H, Uchino S, Furukawa M, Islam J, Ito K, Moriya T, Kusumoto Y, Tomura M, Hovey RC, Sugawara J, Yoneyama H, Kitazawa H, Watanabe K, Aso H, Nochi T.

Cell Reports 36:109655, 2021

腸内細菌叢はパイエル板を介して母乳 IgA の分泌を誘導する

母乳を介して母親の抗体を伝達するという進化上の戦略は、新生児の生存や生涯にわたる健康、福祉に大きくかかわり、母乳育児をおこなう利点や乳児の発育にも顕著に影響する。母乳の質は、臓器間の連携が影響し、母親ごとに違ったものになりうる。しかし、これらのプロセスの基礎的な部分はまだ解明されていない。本研究では、母体由来の免疫グロブリン A(IgA)を乳汁中に分泌する形質細胞の生成に、パイエル板(PP)が重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、メタゲノム解析により、*Bacteroides acidifaciens* や *Prevotella buccalis* などの特定の消化管居住性微生物の存在が、授乳期移行前の母体の IgA 合成のプログラミングに不可欠であることが明らかになった。本研究の結果は、母親の消化管環境のマイクロバイオーームが PP を介して、母乳によって乳児にどのように伝達されるか、重要な洞察を与えている。

2021年10月20日 松井龍一、小林泰浩抄読

Osteocyte RANKL is required for cortical bone loss with age and is induced by senescence

Ha-Neui Kim, Jinhua Xiong, Ryan S. MacLeod, Srividhya Iyer, Yuko Fujiwara, Keisha M. Cawley, Li Han, Yonghan He, Jeff D. Thostenson, Elisabeth Ferreira, Robert L. Jilka, Daohong Zhou, Maria Almeida, and Charles A. O'Brien

JCI Insight. October 2, 2020

骨細胞のRANKLは加齢に伴う皮質骨の喪失に必要であり、老化によって誘発されます

老化したマウスでは、破骨細胞数は皮質骨では増加し、海綿骨では減少する。これは、これらは皮質骨、海綿骨の加齢に伴う骨量減少の根底にあるメカニズムが異なることを示唆している。骨細胞は、Tnfsf11によってコードされる破骨細胞形成性サイトカイン RANKL を産生する。Tnfsf11 mRNA は老齢マウスの皮質骨で増加し、骨量減少の根底にあるメカニズムを示唆している。この可能性に対処するために、骨細胞に RANKL を欠如したマウスを老化させた。対照マウスは生後8ヶ月から24ヶ月の間に皮質骨を喪失したが、骨細胞に RANKL を欠くマウスはこの期間中に皮質骨を獲得した。両方の遺伝子型のマウスは、年齢とともに海綿骨が減少した。破骨細胞は、対照マウスの皮質骨では年齢とともに増加したが RANKL 条件付きノックアウトマウスでは増加しなかった。細胞老化の誘導は、マウスおよびヒトの細胞培養モデルにおける RANKL 産生を増加させ、年齢とともに上昇した RANKL レベルの説明を示唆している。老化関連転写因子 Gata4 の過剰発現は、培養マウス骨芽細胞における Tnfsf11 発現を刺激する。最後に、老化細胞除去化合物を使用して老化したマウスから老化細胞を排除すると、皮質骨の Tnfsf11 mRNA が減少した。私たちの結果は、加齢に伴う皮質骨の喪失に骨細胞由来の RANKL が必要であることを示しており、加齢に伴う Tnfsf11 発現の増加は皮質骨における老化細胞の蓄積に起因することを示唆している。

2021年10月20日(水) 平賀徹 抄読

Counteracting age-related VEGF signaling insufficiency promotes healthy aging and extends life span

Grunewald M, Kumar S, Sharife H, Volinsky E, Gileles-Hillel A, Licht T, Permyakova A, Hinden L, Azar S, Friedmann Y, Kupetz P, Tzuberi R, Anisimov A, Alitalo K, Horwitz M, Leebhoff S, Khoma OZ, Hlushchuk R, Djonov V, Abramovitch R, Tam J, Keshet E.

Science 373: eabc8479, 2021

加齢に伴う VEGF シグナルの不全を改善することで、健康的な加齢を促進し、寿命を延ばすことができる

加齢は血管疾患のリスクファクターとして確立されているが、血管の老化自体が臓器機能の進行的な低下に寄与している可能性がある。本研究では、血管内皮増殖因子(VEGF)のシグナル伝達不全が、デコイ受容体の産生増加によって引き起こされ、複数の器官系において生理的老化を促進する可能性があることを、加齢マウスを用いて示した。VEGF シグナルを増加させると、加齢に伴う毛細血管の減少を防ぎ、臓器の灌流と機能を改善し、寿命を延ばすことができた。健康的な加齢は、代謝や体組成が良好であることや、肝脂肪症、サルコペニア、骨粗鬆症、"inflammaging"(加齢に伴う多臓器の慢性炎症)、腫瘍負荷の増加などの加齢に伴う病理が改善されることで証明された。これらの結果は、VEGF シグナルの不全がマウスの臓器老化に影響を与えることを示しており、この経路を調節することで、哺乳類の寿命が延び、全身の健康状態が改善する可能性を示唆している。

2021年10月27日 堀部 寛治 抄読

A Biphasic Feature of Gli1⁺-Mesenchymal Progenitors during Cementogenesis That Is Positively Controlled by Wnt/ β -Catenin Signaling

X Xie, C Xu, H Zhao, J Wang, J Q Feng.

J Dent Res. 100:1289-1298, 2021

セメント質形成過程における Gli1⁺間葉系前駆細胞の二相性は Wnt/ β -catenin シグナルによって正に調節される。

セメント質は、歯根表面を覆う特殊な骨層であり、歯を歯槽骨に固定する役割を担う。ヘッジホッグシグナルにおける重要な転写活性化因子である Gli1 は、歯根膜(PDL)を含む様々な組織における間葉系前駆細胞のマーカーとして同定されている。筆者らは、Gli1⁺前駆細胞を標識化した Gli1^{lacZ/+} knock-in mice マウスの歯根形成期の観察、Gli1^{CreERT2/+}; R26R^{tdTomato/+} マウス (Gli1Lin)を用いたセメント形成時の Gli1 子孫細胞の細胞系譜解析をそれぞれ行った。その結果、セメント質形成量の増加に伴い Gli1⁺ PDL 細胞数は減少する負の相関を示し、Gli1 由来のセメント芽細胞数と有細胞セメント質・無細胞セメント質の形成量は正の相関を示す、という歯根形成における Gli1⁺細胞の二面性が明らかとなった。DTA 投与により Gli1Lin 細胞が枯渇する Gli1^{CreERT2/+}; R26R^{DTA/+}; R26R^{tdTomato/+}マウスでは、DTA 投与で有細胞セメント質、無細胞セメント質の両方の著しい減少によるセメント質低形成が認められた。また、Gli1Lin 細胞での β -カテニン安定化させる機能獲得実験では、セメント質の過形成が認められた。反対に Gli1⁺細胞で β -カテニンを欠失させた場合、出生後のセメント質の成長が抑制されることがわかった。これらの結果から、Wnt/ β -catenin シグナルは、Gli1⁺前駆細胞のセメント形成過程におけるセメント芽細胞への分化を制御していることが示唆された。

2021年11月10日(水) 岩本 莉奈 抄読

RANK links senescence to stemness in the mammary epithelia, delaying tumor onset but increasing tumor aggressiveness

Benítez S, Cordero A, Santamaría PG, Redondo-Pedraza J, Rocha AS, Collado-Solé A, Jimenez M, Sanz-Moreno A, Yoldi G, Santos JC, De Benedictis I, Gómez-Aleza C, Da Silva-Álvarez S, Troulé K, Gómez-López G, Alcazar N, Palmero I, Collado M, Serrano M, Gonzalez-Suarez E.

Dev Cell 56: 1727-1741, 2021

RANK は老化と乳腺上皮の幹細胞性を結び付け、腫瘍の発症を遅らせるが、腫瘍の攻撃性を高める

Rank シグナルはマウス及びヒト乳腺上皮細胞(MECs)の幹細胞性を促進し、乳癌の発生を媒介する。癌遺伝子または発癌物質への曝露によって発生した乳癌は、高い Rank 及び Rank 経路阻害因子発現を示し、乳癌の予防および治療のための新しい戦略として浮上している。ここでは、私達は乳腺上皮の異所性 Rank 発現が予期せず腫瘍の発症を遅らせ、癌遺伝子で駆動される Neu 及び PyMT モデルにおける腫瘍の発生率を低下させることを示している。メカニズムとしては、異所性 Rank 発現又は Rank1 への曝露は、他の発癌性突然変異がない場合でも老化を誘発することを見出した。Rank は p16/p19 を介した DNA のダメージ及び老化を引き起こす。さらに、RANK 誘導老化は Rank-駆動幹細胞性に必要であり、はじめは腫瘍の成長の遅延につながるが、最終的には腫瘍の進行と転移を促進する。私達は乳腺上皮における Rank の二重の役割を明らかにする。: Rank は老化と幹細胞性を誘発し、腫瘍の開始を遅らせるが、腫瘍の攻撃性を高める。

2021 年 11 月 17 日(水) 吉田明弘抄読

Inherited PD-1 deficiency underlies tuberculosis and autoimmunity in a child.

Ogishi M, Yang R, Aytekin C, Langlais D, Bourgey M, Khan T, Ali FA, Rahman M, Delmonte OM, Chrabieh M, Zhang P, Gruber C, Pelham SJ, Spaan AN, Rosain J, Lei WT, Drutman S, Hellmann MD, Callahan MK, Adamow M, Wong P, Wolchok JD, Rao G, Ma CS, Nakajima Y, Yaguchi T, Chamoto K, Williams SC, Emile JF, Rozenberg F, Glickman MS, Rapaport F, Kerner G, Allington G, Tezcan I, Cagdas D, Hosnut FO, Dogu F, Ikinciogullari A, Rao VK, Kainulainen L, Béziat V, Bustamante J, Vilarinho S, Lifton RP, Boisson B, Abel L, Bogunovic D, Marr N, Notarangelo LD, Tangye SG, Honjo T, Gros P, Boisson-Dupuis S, Casanova JL.

Nat Med. 2021 Sep;27(9):1646-1654. doi: 10.1038/s41591-021-01388-5.

遺伝性 PD-1 欠損症は、子供の結核と自己免疫の原因である。

結核や自己免疫など、PD-1 ブロック後の有害事象の病態生理は、十分に分かっていない。我々は肺の自己免疫で死亡した遺伝性 PD-1 欠損症と結核の患者を研究した。患者の白血球は PD-1 を発現せず、PD-1 を介した抑制にも反応しなかった。患者のリンパ球は、結核菌の刺激で少量の IFN- γ しか産生しなかった。これは、結核に対して脆弱な先天性 IFN- γ 産生障害のある患者と同様である。この表現型は、V δ 2+ γ δ T、粘膜関連不変 T および CD56bright ナチュラルキラーリンパ球の複合的な枯渇、および他の T リンパ球サブセットの機能不全に起因していた。さらに、患者は、リンパ増殖性自己免疫を示す STAT3 機能獲得型変異を有する患者と同様に、肝脾腫および総活性化および ROR γ T+ CD4-CD8-ダブルネガティブ α β T 細胞の拡大を示した。この表現型は、活性化 T リンパ球および単球によって産生される過剰量の STAT3 活性化サイトカインであるインターロイキン(IL)-6 および IL-23、および活性化 T リンパ球による ROR γ T の STAT3 依存的な発現に起因していた。我々の研究は、抗酸菌免疫と自己寛容の両方を支配する上でのヒト PD-1 の不可欠な役割を強調し、PD-1 ブロック患者の結核と自己免疫の診断と治療管理のための分子標的を特定するものである。

2021年11月17日 石田 昌義 抄読

Bone-derived sclerostin and Wnt/ β -catenin signaling regulate PDGFR α + adipoprogenitor cell differentiation

Soohyun P. Kim, Hao Da, Lei Wang, Makoto M. Taketo, Mei Wan, Ryan C. Riddle

FASEB J. 2021; 35:e21957.

骨由来のスクレロスチンと Wnt/ β -カテニンのシグナリングは、PDGFR α +脂肪前駆細胞の分化を制御する

Wnt シグナルのアンタゴニストであるスクレロスチンは、骨形成を強力に抑制するとともに、骨と脂肪の間の内分泌コミュニケーションを仲介する。その結果、Sost^{-/-}マウスでは、骨形成が劇的に増加する一方で、内臓および皮下脂肪が著しく減少し、脂質の合成と利用に変化が生じている。我々は、スクレロスチンが脂肪細胞の代謝に影響を与えるメカニズムを調べる一方で、Sost^{-/-}マウスから単離した脂肪塊の間質系血管分画(stromal vascular compartment)において、脂肪形成能と CD45⁻:Sca1⁺:PDGFR α +脂肪細胞の数が逆に増加していることを確認した。その結果、スクレロスチンの欠損は、Wnt/ β -カテニンシグナルの増加と関連して、PDGFR α +脂肪前駆細胞から成熟脂肪細胞への分化を阻害することがわかった。さらに、骨芽細胞・骨細胞に特異的な Sost 遺伝子を欠損させると、Sost^{-/-}マウスに見られる PDGFR α +脂肪前駆細胞の蓄積、脂肪量の減少、糖代謝の改善を反映することがわかった。これらのデータは、骨由来のスクレロスチンが、前駆細胞の分化から同化代謝に至るまで、脂肪細胞の生理機能のさまざまな側面を制御していることを示している。

2021年11月24日(水)小出雅則抄読

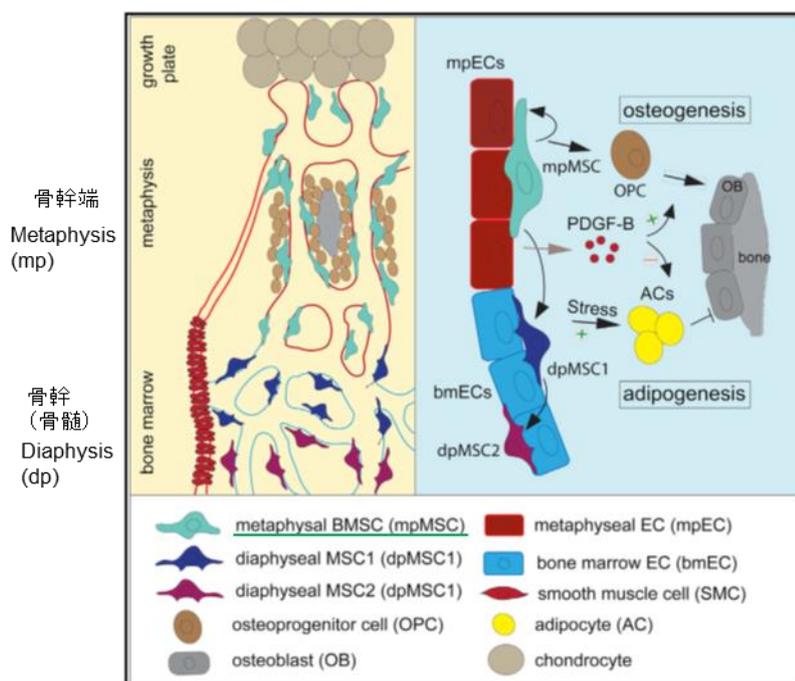
Regional specialization and fate specification of bone stromal cells in skeletal development

Sivaraj KK, Jeong H, Dharmalingam B, Zeuschner D, Adams S, Potente M, Adams RH

Cell Reports. 36:109352, 2021

骨格発達における骨間質細胞の領域的特殊化と運命の特定

骨間質細胞は、骨形成や造血の調節に寄与するだけでなく、骨折治癒や疾患の過程にも寄与する。骨からの間葉系間質細胞 (BMSC) は、異なる分子や機能的特性を持つ亜集団が不均一に混合している。BMSC サブセットと調節因子との関係は十分に理解されていない。著者らは、マウスの *ex vivo* 細胞分化アッセイや転写プロファイリングを使用して、骨幹端 (mpMSC) と骨幹 (dpMSC) の BMSC が異なることを明らかにした。運命追跡実験と単一細胞 RNA シーケンスは、骨髄のレプチン受容体陽性 (LepR+) 細網細胞を含む骨芽細胞系統の細胞と dpMSC が出生後の骨幹端の mpMSC から出現することを明らかにした。更に、BMSC の運命が血小板由来成長因子受容体 b (PDGFRb) シグナル伝達と転写因子 Jun-B によって制御されていることを示した。この研究は、BMSC の系統発達や分化過程の理解に重要な情報を提供した。



2021年11月24日 西田 大輔 抄読

Novel Preosteoclast Populations in Obesity-Associated Periodontal Disease

K H Kwack, L Zhang, J Sohn, V Maglaras, R Thiyagarajan, K L Kirkwood.

J Dent Res. 2022 Mar;101(3):348-356.

肥満関連歯周病における新規の破骨細胞前駆細胞集団

肥満の程度と歯周病の発生率の間には明確な関係があるが、このメカニズムは完全には理解されていない。この論文では、骨髄由来抑制細胞 (MDSC) が肥満において増加し、肥満関連の歯周病に寄与することを示している。フローサイトメトリーにより、高脂肪食 (HFD) を与えられたマウスの脾臓では、低脂肪食 (LFD) を与えられたマウスと比較して、単球性 MDSC (M-MDSC) の拡大が有意に増加した。破骨細胞分化アッセイにおいて、HFD を与えられたマウスの骨髄から単離された M-MDSC は、より多くの核を有する破骨細胞の数および面積が増えていることがわかった。トランスクリプトーム解析により、LFD を与えられたマウスと比較して、HFD を与えられたマウスの M-MDSC では、破骨細胞関連遺伝子が有意に上昇しており、正常の破骨細胞前駆細胞との特性の違いが明らかとなった。実験的歯周炎では、LFD を与えられたマウスと比較して M-MDSC の数と割合が、有意に増加した。この時、脾臓での M-MDSC の割合は、LFD を与えられたマウスよりも HFD を与えられた歯周炎誘発マウスで有意に高かった。歯槽骨の体積は、実験的歯周炎で有意に減少し、LFD マウスと比較して HFD マウスでさらに減じた。炎症スコアも、HFD マウスで有意に高く、LFD マウスよりも HFD マウスの破骨細胞数と面積が増加した。これらのデータは、肥満中の M-MDSC の拡大が歯周炎中の破骨細胞になるという概念を提示し、このことが、歯槽骨破壊の増加に関連しており、肥満と歯周炎の間の相互関係を支持している。

2021年12月1日(水) 中村浩彰 抄読

Odontogenesis-associated phosphoprotein truncation blocks ameloblast transition into maturation in *Odaph*^{C41*/C41*} mice

Liang T, Hu Y, Kawasaki K, Zhang H, Zhang C, Saunders TL, Simmer JP and Hu JCC

Scientific Reports 11:1132, 2021

Odontogenesis-associated phosphoproteinの変異マウスは成熟期エナメル芽細胞の障害によりエナメル質形成不全を呈する

エナメル質の石灰化は形成期(約30%石灰化度)と成熟期(95%以上石灰化度)の2段階で達成される。エナメル質形成不全(Amelogenesis imperfecta)には、形成期に生じるエナメルタンパク質、MMP20の異常、成熟期に生じるKllikrein-4、Wdr72の異常が報告されている。本論文は、Odontogenesis-associated phosphoprotein (ODAPH)が成熟期エナメル芽細胞の形態・機能に重要な役割を担っていることを遺伝子改変マウスにより明らかにしたものである。

ODAPHは107個のアミノ酸で構成される分泌タンパクで、ヒトではCys43に対するTGCがTGAの翻訳終始コドンに変異し、短いODAPHが合成されてエナメル質形成不全を発症する。著者らは、Cys43はマウスではCys41に相当することから、この領域を翻訳終止コドンに置き換えて*Odaph* 遺伝子改変マウスを作製した。

Odaph^{C41*/C41*} の切歯エナメル質はチョーク様で、エナメル質形成不全を示し、臼歯はsoft dietで飼育しているにもかかわらず、エナメル質が咬耗するため茶色を呈した。組織学的に解析したところ、*Odaph*^{C41*/C41*} では形成期までは異常は生じず、成熟期になると嚢胞形成がみられ、エナメル芽細胞は扁平になっていた。また、backscattered SEMIによりエナメル質の石灰化度の解析したところ、著しく石灰化度が低下していることがわかった。

著者らは、RNA-scopeにより*Odaph*はエナメル芽細胞の移行期から成熟期初期において発現すること、Ji Y らは、ODAPH が成熟期エナメル芽細胞の遠心端に存在するatypical basal laminaに局在すること(Dev Dyn 250:1505-1517, 2021)を報告している。これらのことから、*Odaph*遺伝子改変マウスでは成熟期エナメル芽細胞のエナメル質表面との接着に異常が生じて細胞極性、細胞形態に変化が起こり、機能不全、喪失を生じてエナメル質形成不全を呈するのではないかと考察している。

2021年12月1日(水) 中道裕子 抄読

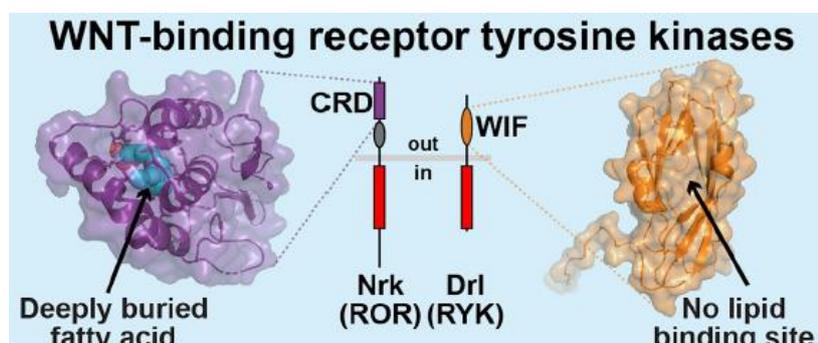
ROR and RYK extracellular region structures suggest that receptor tyrosine kinases have distinct Wnt recognition modes

Shi F, Mendrola JM, Sheetz JB, Wu N, Sommer A, Speer KF, Noordermeer JN, Kan ZY, Perry K, Englander SW, Stayrook SE, Fradkin LG, Lemmon MA

Cell Rep 37(3):109834, 2021

ROR と RYK の細胞外領域の構造は、これらの受容体型チロシンキナーゼが、Frizzled や WIF-1 とは異なる Wnt 認識モードを持つことを示唆する

WNT は 7 回膜貫通型受容体 Frizzled (FZD) と ROR および RYK ファミリー受容体チロシンキナーゼ (RTK) を含む多数の補助受容体を介してシグナルを伝達することで、発生と疾患においてカギとなる重要な役割を果たす。本論文は、ショウジョウバエの ROR および RYK オルソログの細胞外領域の結晶構造と WNT 結合特性について説明する。ROR のショウジョウバエオルソログ Nrk (神経特異的受容体チロシンキナーゼ) は、FZD 関連システインリッチドメイン (CRD) を介して Wnt に結合し、RYK のショウジョウバエオルソログ Drl-2 (Drl-2) は、WNT 阻害因子 (WIF) ドメインを介して WNT に結合する。著者らの結晶構造解析結果は、Nrk も Drl-2 も典型的に Wnt に連結しているアシル (脂肪酸) 鎖に対応できないことを示唆する。Nrk CRD には、現実にはありえそうもないアクセス不能と思われるような、深く埋め込まれて結合した脂肪酸が含まれていた。Drl-2 WIF ドメインは、WIF-1 に見られる脂質結合部位を欠いていた。また、著者らは組換え DWnt-5 が、アシル鎖がないにもかかわらず、ショウジョウバエの ROR および RYK オルソログに結合することを見出した。WNT と受容体の相互作用部位分析と共に、著者らの提示した構造は、WNT が RTK 補助受容体をどのようにシグナル伝達複合体へと動員するかについて、さらに深い洞察を提供する。



Caloric restriction disrupts the microbiota and colonization resistance

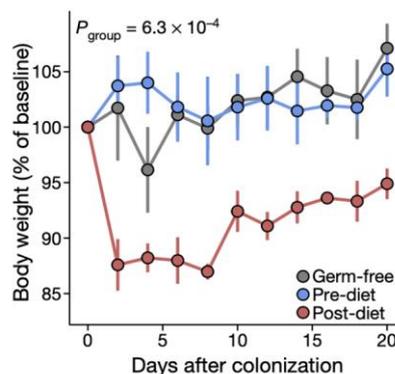
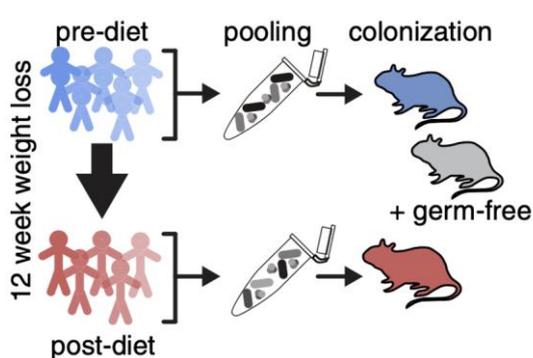
von Schwartzberg RJ, Bisanz JE, Lyalina S, Spanogiannopoulos P, Ang QY, Cai J, Dickmann S, Friedrich M, Liu SY, Collins SL, Ingebrigtsen D, Miller S, Turnbaugh JA, Patterson AD, Pollard KS, Mai K, Spranger J, Turnbaugh PJ.

Nature 595, 272-277 (2021)

カロリー制限は、腸内細菌叢を変化させ、病原性細菌の定着に対する抵抗力が低下する

食事は、腸内微生物叢を形成する主要な要因ですが、宿主の病態と細菌叢の食事による変化に関しては、まだよく理解されていない。低カロリーの食事を使用して、ヒトでの研究を実施しました。代謝の健康は改善されましたが、厳しいカロリー制限は細菌の存在量の減少と腸内細菌叢の再構築につながった。カロリー制限後の微生物叢をマウスに移植すると、制限前の微生物叢を投与されたマウスと比較して、体重と肥満が減少した。体重減少は、栄養吸収とクロストリジウム・ディフィシルの増加と関連しており、胆汁酸の減少と一致していた。この実験で毒素依存的なマウスの代謝表現型を再現することができた。

以上の結果は、宿主のエネルギーバランスの調節における食事と微生物叢の相互作用の重要性、および病原性細菌と有益な常在細菌間の相互作用における食事の役割を理解する必要性を強調している。



2021 年 12 月 8 日(水) 山下照仁抄読

Control of osteocyte dendrite formation by Sp7 and its target gene osteocrin.

Wang JS, Kamath T, Mazur CM, Mirzamohammadi F, Rotter D, Hojo H, Castro CD, Tokavanich N, Patel R, Govea N, Enishi T, Wu Y, da Silva Martins J, Bruce M, Brooks DJ, Bouxsein ML, Tokarz D, Lin CP, Abdul A, Macosko EZ, Fiscoletti M, Munns CF, Ryder P, Kost-Alimova M, Byrne P, Cimini B, Fujiwara M, Kronenberg HM, Wein MN.

Nat Commun 12:6271, 2021

Sp7 とその標的遺伝子オステオクリンによる骨細胞の樹状突起形成の制御

骨芽細胞の一部は、骨基質内に埋め込まれて形を変え、樹状突起を持つ骨細胞になる。骨細胞の形成過程において、樹状突起の形成を促すメカニズムはよくわかっていない。本研究は、骨芽細胞および骨細胞で転写因子 Sp7 を欠損させると、骨細胞の樹状突起が欠損することを明らかにした。Sp7 の標的遺伝子と結合部位をプロファイリングしたところ、Sp7 は樹状突起形成を促進するために骨細胞において予想外の利用がされていることがわかった。すなわち、Sp7 の標的遺伝子オステオクリンは、骨細胞の樹状突起形成を促進し、Sp7 欠損マウスの形態的な欠損を回復した。一細胞 RNA シークエンスによる解析の結果、Sp7 非存在下で骨細胞の成熟が欠損することが明らかになった。Sp7 依存性の骨細胞遺伝子ネットワークは、ヒトの骨格疾患と関連しており、SP7 の R316C 変異をホモで持つヒトでは、骨細胞の樹状突起形成が欠損していた。骨細胞における Sp7 依存性遺伝子群は、神経細胞にも多く認められ、骨細胞と神経細胞それぞれに見られる細胞結合性に共通する特徴を示していた。以上の結果から、Sp7 とその標的遺伝子であるオステオクリンが骨細胞の形態形成に関与していることが判明し、骨細胞の形態形成を制御する経路がヒトの骨疾患に影響を与えていることが明らかになった。

2021年12月15日(水) 平賀徹 抄読

Within and between classroom transmission patterns of seasonal influenza among primary school students in Matsumoto city, Japan.

Endo A, Uchida M, Hayashi N, Liu Y, Atkins KE, Kucharski AJ, Funk S.

Proc Natl Acad Sci U S A 118(46): e2112605118, 2021.

松本市の小学生における季節性インフルエンザの教室内および教室間感染パターン

多くの呼吸器感染症の伝播において、学校は中心的な役割を果たしている。学校の社会構造(クラスや学年)に関連した不均一な社会的接触パターンは、学校内の感染動態に影響を与えると考えられるが、生徒間の細かい感染パターンに関するデータに基づく証拠は限られている。そこで本研究では、松本市で発生した季節性インフルエンザの大規模データを数理モデルを用いて解析し、観測された感染パターンからクラス内および学年間の社会的相互作用を推定した。クラス内感染と学年内感染の再生産数への相対的な寄与は、1学年あたりのクラス数に応じて変化した。感染者の初期成長と持続的な感染のリスクを決定する学校内再生産数全体は、クラスサイズと1学年あたりのクラス数との関連はわずかであった。この結果は、クラスの分割や時差通学など、クラスの規模や数を変更する介入は、学校での流行を抑制する効果が限定的であることを示唆している。また、生徒へのワクチン接種とマスク着用は、感受性(ワクチン接種とマスク着用)と感染力(マスク着用)の低下に関連し、手洗いは感受性の上昇に関連することがわかった。今回の結果は、生徒間の細かな感染パターンを分析することで、学校内での疾病動態の理解を深め、アウトブレイク制御のためのさまざまなアプローチの相対的な影響についての洞察を得ることができることを示している。

2021 年 12 月 22 日(水) 吉田明弘抄読

Z-form extracellular DNA is a structural component of the bacterial biofilm matrix.

John R Buzzo , Aishwarya Devaraj , Erin S Gloag , Joseph A Jurcisek , Frank Robledo-Avila , Theresa Kesler , Kathryn Wilbanks , Lauren Mashburn-Warren , Sabarathnam Balu , Joseph Wickham , Laura A Novotny , Paul Stoodley , Lauren O Bakaletz , Steven D Goodman.

Cell. 2021 Nov 11;184(23):5740-5758.e17. doi: 10.1016/j.cell.2021.10.010.

Z-DNA は細菌バイオフィルムのマトリックスの構造的成分である。

バイオフィルムは、多様な環境ストレスから常在細菌を保護する、自己形成性の細胞外マトリックスを含む細菌によるコミュニティアーキテクチャであり、多くの細菌種で、バイオフィルムの成長において構造的強靭性のために細胞外 DNA (eDNA) と DNABII タンパク質を含む。本研究では eDNA ベースのアーキテクチャがまれな Z フォームに依存する証拠を示す。Z 型 DNA は、バイオフィルムが成熟するにつれて蓄積し、DNABII タンパク質による安定化を通じて、バイオフィルムマトリックスに構造的完全性を与える。実際、B-DNA を Z-DNA に変えることが知られている物質はバイオフィルム形成を促進したが、Z-DNA を B-DNA に変換する物質はバイオフィルムを破壊した。重要なことに、我々は、普遍的な細菌 DNABII ファミリーのタンパク質が、細菌と宿主の両方の eDNA を Z 型で安定化させることを示した。現在、バイオフィルムの病因、自然免疫応答、および免疫回避における Z-DNA の役割を組み込んだモデルが提唱されている。

2021年12月22日(水) 上原俊介抄読

Mitochondrial metabolism coordinates stage-specific repair processes in macrophages during wound healing.

Sebastian Willenborg, David E. Sanin, Alexander Jais, Xiaolei Ding, Thomas Ulas, Julian Nüchel, Milica Popović, Thomas MacVicar, Thomas Langer, Joachim L. Schultze, Alexander Gerbaulet, Axel Roers, Edward J. Pearce, Jens C. Brüning, Aleksandra Trifunovic, Sabine A. Eming.

Cell Metab. 33: 2398, 2021

ミトコンドリア代謝は創傷治癒期間におけるマクロファージのステージ特異的修復過程を調整する

創傷治癒は、初期は炎症誘発性マクロファージに依存し、その後これらの細胞の消散促進機能に依存する協調的なプロセスである。細胞代謝の変化がこれらの明確に異なる活性を決定付ける可能性があるが、これらの変化の性質は不明である。ここでは、転写レベルと機能レベルの両方で、マウスの皮膚創傷マクロファージの初期段階と後期段階のプロファイルを作成した。初期段階での解糖代謝は、生産的な修復を確実にするのに十分ではないことが分かった。代わりに、ミトコンドリアのアスパルチル-tRNA シンテターゼの欠失による電子伝達系の条件付き破壊と、引き続いてのシングルセルシーケンシング分析を組み合わせることで、初期の創傷マクロファージの亜集団がミトコンドリア ROS (mtROS) 産生と HIF1 α 安定化によって特徴づけられ、これにより、タイムリーな治癒に不可欠な血管新生促進プログラムが最終的に推進されることを発見した。対照的に、後期の消散促進性創傷マクロファージは、IL-4R α を介したミトコンドリア呼吸およびミトホルミシスによって特徴づけられる。まとめると、創傷治癒中のマクロファージエフェクター機能の重要な制御メカニズムとしてミトコンドリア代謝の変化を同定する。

2022年1月19日(水) 岩本 莉奈 抄読

Single cell transcriptomics identifies a unique adipose lineage cell population that regulates bone marrow environment

Zhong L, Yao L, Tower RJ, Wei Y, Miao Z, Park J, Shrestha R, Wang L, Yu W, Holdreith N, Huang X, Zhang Y, Tong W, Gong Y, Ahn J, Susztak K, Dymment N, Li M, Long F, Chen C, Seale P, Qin L.

Elife 9: e54695, 2020

シングルセルトランスクリプトミクスは、骨髄環境を調節するユニークな脂肪系統細胞集団を特定する

骨髄間葉系細胞は骨の恒常性及び骨粗鬆症の様な疾患に関与する不均一な細胞集団である。それらは間葉系幹細胞に由来すると長い間仮定されているが、本当の前駆細胞の由来と、生体における骨芽細胞および脂肪細胞への分岐した分化経路は理解に乏しいままである。ここでは、大規模な Single cell トランスクリプトーム解析により、様々な段階で間葉系前駆細胞を計算上で定義し、若年、成体、及び老化したマウスにおける二系統分化経路を記した。同定された亜集団の1つは、脂肪細胞マーカーを発現するが脂肪滴を含まない独特な細胞である。この亜集団は脂肪細胞の非増殖性前駆体として、骨髄腔内に遍在する3Dネットワークを形成するペリサイト及び間質細胞のように豊富に存在している。機能的には、それらは骨髄血管系を維持し、骨形成を抑制する上で重要な役割を果たしている。したがって、我々はそれらを骨髄脂肪生成系列前駆体(MALP)と名付け、それらが骨髄脂肪組織の新たに同定された構成細胞であると結論付けている。

2022年1月26日 石田 昌義 抄読

Targeting p21^{Cip1} highly expressing cells in adipose tissue alleviates insulin resistance in obesity

Lichao Wang, Binsheng Wang, Nathan S. Gasek, Yueying Zhou, Rachel L. Cohn, Dominique E. Martin, Wulin Zuo, William F. Flynn, Chun Guo, Evan R. Jellison, Taewan Kim, Larissa G.P. Langhi Prata, Allyson K. Palmer, Ming Li, Christina L. Inman, Lauren S. Barber, Iman M.A. Al-Naggar, Yanjiao Zhou, Wenqiang Du, Kshitiz, George A. Kuchel, Alexander Meves, Tamar Tchkonja, James L. Kirkland, Paul Robson, Ming Xu.

Cell Metab. 2022;34(1):75-89.e8.

脂肪組織で高発現している p21^{Cip1} を標的とした肥満のインスリン抵抗性の改善

インスリン抵抗性は、肥満を伴う病態であり、2 型糖尿病の主要な危険因子である。インスリン抵抗性を緩和するためのメカニズムに基づいた戦略は限られる。本研究では、シングルセル・トランスクリプトミクスを用いて、肥満によって脂肪組織に蓄積する p21^{Cip1} 高発現細胞 (p21^{high} 細胞) という、極めて重要でありながら、これまで研究されてこなかった小さな細胞集団を同定した。p21-Cre マウスモデルを用いて、p21^{high} 細胞の間欠的な除去が肥満マウスのインスリン抵抗性を予防・緩和することを明らかにした。p21^{high} 細胞を殺さずに、その細胞内の NF-κB 経路を独占的に不活性化することで、インスリン抵抗性が減弱される。さらに、脂肪移植実験により、脂肪内の p21^{high} 細胞は in vivo でインスリン抵抗性を引き起こすのに十分であることが証明された。重要なことは、ダサチニブとケルセチンという老化細胞除去薬が、ex vivo でヒト脂肪組織中の p21^{high} 細胞を除去し、免疫不全マウスへの異種移植後にインスリン抵抗性を抑制することである。この結果は、インスリン抵抗性を改善する新しい治療法として、p21^{high} 細胞を標的とする治療法の基礎となるものである。

2022年1月26日 堀部 寛治 抄読

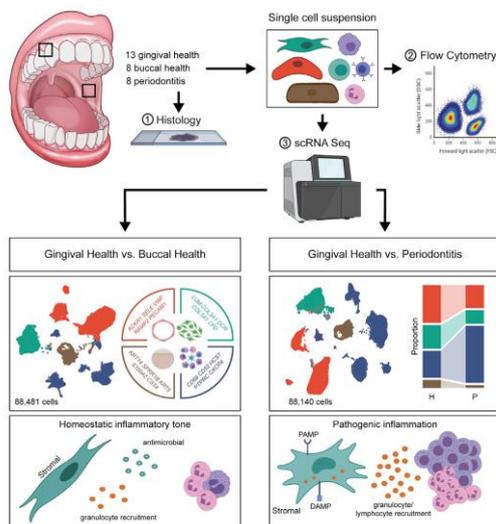
Human oral mucosa cell atlas reveals a stromal-neutrophil axis regulating tissue immunity

DW Williams, T Greenwell-Wild, L Brenchley, N Dutzan, A Overmiller, AP Sawaya, S Webb, D Martin, NIDCD/NIDCR Genomics and Computational Biology Core ; G Hajishengallis, K Divaris, M Morasso, M Haniffa, NM Moutsopoulos.

Cell. 184:4090-4104.e15, 2021

ヒト口腔粘膜細胞アトラスから、組織免疫を制御する間質-好中球 axis が明らかになった。

口腔粘膜は、依然として研究があまりなされていないバリアー組織である。口腔粘膜は抗原や常在菌に最も曝露する部位であり、ヒトの炎症性疾患の中で最も罹患率の高いものの一つである歯周炎に罹患する組織である。組織特異的な病態生理を理解するために、我々は健常者と歯周炎患者の口腔粘膜の単一細胞トランスクリプトームアトラスを作成した。口腔粘膜組織の複雑な細胞動態を明らかにし、細菌防御と好中球の動員を促進する炎症誘導性の遺伝子特性を持つ上皮細胞集団と間質細胞集団を同定した。その結果、歯周炎においては、間質細胞の応答性と好中球・白血球の浸潤の亢進が関連することが明らかとなった。本研究は、粘膜組織の恒常性と疾患発症制御における組織間質の役割を特徴づけるリソースを提供するものである。



2022年2月2日 西田 大輔 抄読

The Development of Dentin Microstructure Is Controlled by the Type of Adjacent Epithelium

Josef Lavicky, Magdalena Kolouskova, David Prochazka, Vladislav Rakultsev, Marcos Gonzalez-Lopez, Klara Steklikova, Martin Bartos, Anushree Vijaykumar, Jozef Kaiser, Pavel Pořízka, Maria Hovorakova, Mina Mina, Jan Krivanek.

J Bone Miner Res. 2022 Feb;37(2):323-339.

象牙質の微細構造の発達は、隣接する上皮のタイプによって制御される

歯の発生は、上皮間葉相互作用により起こり、歯冠形成と歯根形成時の上皮相互作用の上皮のタイプはそれぞれで異なる。象牙芽細胞の発達中の機能的および空間的に異なるタイプの歯の上皮の異なる役割についてはほとんど知られていない。この論文では、マウスの歯のエナメル質とセメント質の面する象牙質に形態的および機能的な違いがあることを示している。レポーター(DSPP-セルリアン/DMP1-チェリー)マウスを用いて歯を観察すると、エナメル質とセメント質の面する象牙芽細胞に、形態的差異があることが明らかとなった。次に、異所性エナメル質(Spry2^{+/-}; Spry4^{-/-})モデルマウスの歯を観察した。このマウスは、セメント質が形成される部位に、セメント質ではなくエナメル質が形成される。正常のマウスでは、エナメル質とセメント質の面する象牙芽細胞に形態的差異があるが、異所性エナメル質モデルマウスでは、この形態的差異がなくなっていた。このことは、象牙質の異なる微細構造が象牙質マトリックス生成のごく初期に開始され、象牙質の成長の全期間を通じて維持されることを示している。そして、この現象は、隣接する上皮の異なる誘導的役割によって調節されていることを示唆する。さらに、接する硬組織により、象牙芽細胞マーカーにも差異があることが示され、エナメル質に面する象牙質を生成する象牙芽細胞では、セメント質に面する象牙質を形成する象牙芽細胞に存在しない、またはダウンレギュレーションされている遺伝子(Dkk1、Wisp1、Sall1)を特定した。これは、象牙質構造のパターン形成におけるWntシグナル伝達の潜在的な役割を示唆している。また、空間元素組成分析は、2つの発達的に異なるタイプの象牙質におけるカルシウムとマグネシウムの組成の分布を示した。したがって、象牙質の内部構造と要素の組成の変化は、歯の発生の最初から始まったさまざまな発達の違いの結果により生じることを示唆する。まとめると、これらのデータは、隣接する象牙芽細胞に対する歯冠および根の形成中の上皮により異なる効果、役割があることを示している。

2022年2月9日(水) 中村浩彰 抄読

Integration of single-cell RNA- and CAGE-seq reveals tooth-enriched genes

Chiba Y, Yoshizaki K, Tian T, Miyazaki K, Martin D, Genomics and Computational Biology Core, Saito K, Yamada A and Fukumoto S

J Dent Res DOI: 10.1177/00220345211049785

シングルRNA-seq 解析とCAGE-seq 解析の融合により、歯に高発現する遺伝子を明らかにする

器官・組織の発生は、それらの構成する細胞の特異的な遺伝子発現により規定されている。したがって、ゲノムワイド解析による遺伝子発現プロファイリングによる器官・組織の特定の遺伝子の同定は、器官発生のメカニズムを明らかにするために有用な手法である。

scRNA (single cell RNA) – sequence は、個々の細胞が保持しているmRNA全体を質的、量的に網羅的に調べる方法で、遺伝子発現プロファイルを解明することができる。一方、CAGE (cap analysis of gene expression) –sequence は5'末端 (transcript start site)を解析するもので、whole bodyに発現する遺伝子と比較してある組織に特異的に発現する遺伝子の定量に優れる。本論文は、scRNA-seqとCAGE-seqを組合せることにより、歯の発生に特異的な遺伝子を新たに発見することを目的としたものである。

まず、著者らは生後1日齢の第一臼歯から12,212 cellsを採取し、scRNA-seq 解析し、5つの上皮系細胞クラスター、4つの間葉系細胞クラスター、3つの血液系細胞クラスターに分類し、個々のクラスターに特異的に発現する遺伝子 (DEGs: differentially expressed genes)を得た。ついで、CAGE-seq により、Whole body data setと比較して、発現量が10倍以上のものを歯に特異的に発現する遺伝子 (identified tooth-enriched genes)とした。

エナメル芽細胞クラスターに注目し、scRNA-seq解析の上位20遺伝子のうち、CAGE-seqでも特異的とされた遺伝子を検索したところ、Ambn, Fdyd4 (domain containing transport regulator 4), Acpp (acid phosphatase, prostate; Acp3)が高発現していることがわかった。エナメル芽細胞におけるFdyd4, Acppの役割についてはこれまでに報告がなく、今後の解析が進むことが期待される。

2022年2月16日(水) 三好智博 抄読

Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts tropism and fusogenicity

Meng B, Abdullahi A, Ferreira IATM, Goonawardane N, Saito A, et. al.

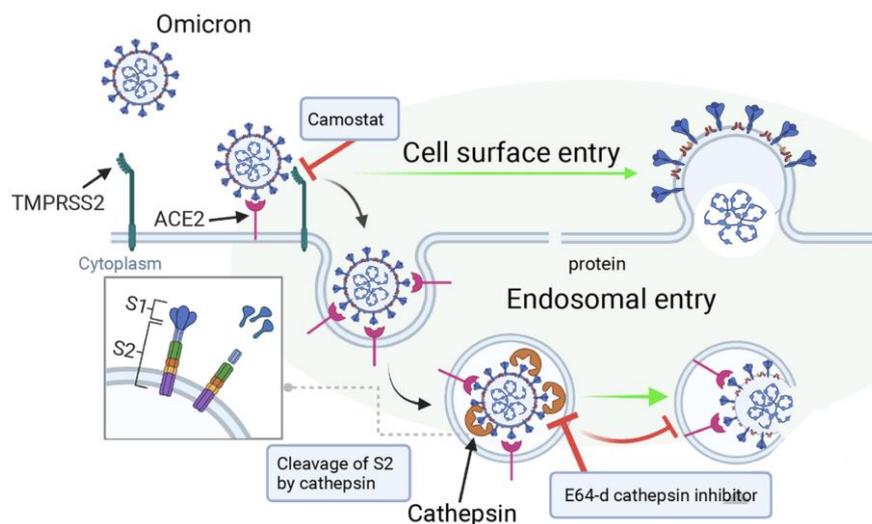
Nature in press (2022) doi: 10.1038/s41586-022-04474-x.

SARS-CoV-2 オミクロン株による TMPRSS2 の使用変化は、向性と融合性に影響を与える

南アフリカで最初に検出されたオミクロン変異体は、スパイクタンパク質に 30 を超える変異を持ち（末端ドメイン (NTD) と受容体結合ドメイン (RBD) には 20 を超えるアミノ酸置換が存在）、今では猛烈なペースで世界中に広がっています。オミクロン変異株では、これまで他の変異株では検出されなかった変異 (S2 に固有の変異) があり、アルファ株およびデルタ株のスパイクタンパク質は、S1/S2 切断を増加させる変異により、効率的な細胞間融合動態を与えることが示されています。

当初オミクロンは、感染性が高く、病原性も高いと予測されていました。実際は、オミクロン変異体は感染者数の急速な増加と関連しており、ワクチンによる中和抗体反応の回避がその原因である可能性が高いと考えられている。また、最近の調査結果では、デルタ株と比較してオミクロン感染者の重症度が低いことも明らかになってきました。

この論文では、オミクロンのスパイクタンパク質の生物学的特性を調査し、中和抗体の回避、TMPRSS2 発現細胞からの向性シフト、および細胞融合能力の低下に関与していることを見出しました。



2022 年 2 月 16 日(水) 山下照仁抄読

Mesenchymal stromal cell-derived septoclasts resorb cartilage during developmental ossification and fracture healing.

Sivaraj KK, Majev PG, Jeong HW, Dharmalingam B, Zeuschner D, Schröder S, Bixel MG, Timmen M, Stange R, Adams RH.

Nat Commun 13:571, 2022

間葉系ストローマ細胞由来のセプトクラストは、発生期の骨化および骨折治癒において軟骨を再吸収する

発育期の骨形成、生理的な骨リモデリング、骨折の治癒などには、細胞外マトリックスと細胞残骸の除去が必要である。一方、軟骨の吸収を担う細胞の同定は長年の懸案事項であり、論争の的となっている。本研究では、細胞外マトリックスの分解と軟骨細胞の貪食が、脂肪酸結合タンパク質 5 (FABP5) 発現細胞セプトクラストによって担われていることを示す。セプトクラストは、血球系細胞由来ではなく間葉系細胞由来である。内皮細胞から供給される Notch リガンド Delta-like 4 は、セプトクラストを特定し、発育期の骨成長に必要である。セプトクラストは加齢により徐々に消失するが、骨折治癒の際には伸長する血管に沿って再出現する。本研究により、軟骨の分解は、破骨細胞とは異なる、希少で特殊な細胞セプトクラストによって媒介されることが示唆された。これらの知見は、加齢に伴い障害されることの多い骨折治癒過程に関連している。

2022年3月2日 松井龍一、小林泰浩抄読

Senescent immune cells release grancalcin to promote skeletal aging

Chang-Jun Li, Ye Xiao, Yu-Chen Sun, Wen-Zhen He, Ling Liu, Mei Huang, Chen He, Min Huang, Kai-Xuan Chen, Jing Hou, Xu Feng, Tian Su, Qi Guo, Yan Huang, Hui Peng, Mi Yang, Guang-Hui Liu and Xiang-Hang Luo

Cell Metabolism 33, October 5, 2021

老化免疫細胞は骨の老化を促進するためグランカルシンを放出する

骨の老化は、骨代謝回転の低下と骨髄脂肪の蓄積を特徴とする。ただし、この不均衡の根本的なメカニズムは不明である。ここでは、ラットとマウスの老化中に、マクロファージや好中球を含む炎症性および老化免疫細胞のサブタイプが骨髄に蓄積し、豊富なグランカルシンを分泌することを示します。若いマウスへの組換えグランカルシンの注射は、早期の骨格老化を誘発するのに十分であった。対照的に、好中球およびマクロファージにおける *Gca* の遺伝的欠失は、骨格の老化を遅らせた。機構的には、グランカルシンがプレキシシン-b2 受容体に結合し、その下流のシグナル伝達経路を部分的に不活性化して、骨形成を抑制し、骨髄間葉系間質細胞の脂肪生成を促進することを発見した。骨格幹細胞における *Plexnb2* のヘテロ接合性遺伝子欠失は、*Gca* ノックアウトマウスの改善された骨表現型を無効にした。最後に、グランカルシン中和抗体を開発し、高齢のマウスの治療が骨の健康を改善することを示した。まとめると、私たちのデータはグランカルシンが加齢性骨粗鬆症の治療のための潜在的な標的である可能性があることを示唆している。

2022年3月2日(水) 平賀徹 抄読

Bone marrow endothelial dysfunction promotes myeloid cell expansion in cardiovascular disease.

Rohde D, Vandoorne K, Lee I-H, Grune J, Zhang S, McAlpine CS, Schloss MJ, Nayar R, Courties G, Frodermann V, Wojtkiewicz G, Honold L, Chen Q, Schmidt S, Iwamoto Y, Sun Y, Cremer S, Hoyer FF, Iborra-Egea O, Munoz-Guijosa C, Ji F, Zhou B, Adams RH, Wythe JD, Hidalgo J, Watanabe H, Jung Y, van der Laan AM, Piek JJ, Kfoury Y, Desogere PA, Vinegoni C, Dutta P, Sadreyev RI, Caravan P, Bayes-Genis A, Libby P, Scadden DT, Lin CP, Naxerova K, Swirski FK, Nahrendorf M

Nat Cardiovasc Res 1: 28-44, 2022.

骨髄内皮機能障害は心血管疾患における骨髄細胞の増殖を促進する

造血の異常は、過剰な炎症性白血球を生成し、動脈や心臓を攻撃することにより、心血管疾患を進行させる。骨髄ニッチは造血幹細胞の増殖、ひいては全身の白血球プールを制御しているが、心血管疾患が造血器官の微小血管系に影響を及ぼすかどうかは不明である。我々は、高血圧、動脈硬化、心筋梗塞が骨髄の内皮機能障害、血管漏出、血管線維化、血管新生を誘発し、炎症性骨髄系細胞の過剰産生と全身性白血球増加を引き起こすことを明らかにした。血管内皮増殖因子(VEGF)受容体2をコードする *Vegfr2* の内皮欠損で血管新生を制限すると、心筋梗塞後の緊急造血が抑制された。骨髄内皮細胞は、心血管疾患のすべての検討段階において、炎症性の転写表現型をとることに注目した。動脈硬化や心筋梗塞のマウスで高発現している遺伝子である *Il6* や *Vcan*(パーシカンをコードする)の内皮欠損は、これらの状態での造血や全身の骨髄系細胞の数を減少させた。我々の発見は、心血管系疾患が血管骨髄ニッチを改造し、造血と炎症性白血球の産生を刺激することを立証するものである。

2022年3月9日(水) 吉田明弘抄読

Fibrin is a critical regulator of neutrophil effector function at the oral mucosal barrier.

Lakmali M Silva, Andrew D Doyle, Teresa Greenwell-Wild, Nicolas Dutzan, Collin L Tran, Loreto Abusleme, Lih Jiin Juang, Jerry Leung, Elizabeth M Chun, Andrew G Lum, Cary S Agler, Carlos E Zuazo, Megan Sibree, Priyam Jani, Vardit Kram, Daniel Martin, Kevin Moss, Michail S Lionakis, Francis J Castellino, Christian J Kastrup, Matthew J Flick, Kimon Divaris, Thomas H Bugge, Niki M Moutsopoulos.

Science. 2021 Dec 24; Vol 374, Issue 6575 • DOI: 10.1126/science.abl5450

フィブリンは口腔粘膜バリアにおける好中球エフェクター機能の重要な調節因子である。

組織特異的な因子は、粘膜バリアでの恒常性にとって重要である。本研究では、凝固因子フィブリンが口腔粘膜バリアでの好中球機能の重要な調節因子であることを報告する。常在細菌叢が口腔粘膜における血管外フィブリン沈着を引き起こすことを示す。フィブリンは、 $\alpha M\beta 2$ インテグリン受容体を介して好中球と結合し、活性酸素種の産生や好中球細胞外トラップの形成などのエフェクター機能を活性化する。これらの好中球の免疫保護機能は、マウスおよびヒトにおけるプラスミン媒介性線維素溶解障害の状況で組織に損傷を与えるようになる。それに応じて、プラスミノゲンをコードする PLG の遺伝子多型は、歯周病の一般的な形態と関連する。よって、フィブリンは好中球エフェクター機能の重要な調節因子であり、フィブリン-好中球軸は、一般的な粘膜疾患の病原性のイニシエーターである可能性がある。

2022 年 3 月 9 日(水) 上原俊介抄読

Defects in a liver-bone axis contribute to hepatic osteodystrophy disease progression.

Lu K, Shi TS, Shen SY, Shi Y, Gao HL, Wu J, Lu X, Gao X, Ju HX, Wang W, Cao Y, Chen D, Li CJ, Xue B, Jiang Q.

Cell Metab. 34:441, 2022

肝-骨連関における欠陥は、肝性骨ジストロフィーの進行に貢献する

肝性骨ジストロフィー(Hepatic osteodystrophy: HOD)は、慢性肝疾患にしばしば合併する、骨量減少を特徴とする代謝性骨疾患である。本論文で、我々は肝臓における脱リン酸化酵素 PP2A α の発現が HOD 進行中に増加し、そのことがヘパトカインであるレシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)の発現減少をもたらすことを示す。LCAT 機能の喪失は、マウスの HOD の骨量減少表現型を著しく悪化させる。さらに、我々はコレステロール値の変化が骨芽細胞と破骨細胞の活性制御に関与することを発見した。また、LCAT は、骨から肝臓へのコレステロール輸送の逆転を促進することにより、マウス HOD モデルの肝機能を改善し、肝線維症を緩和することも見出した。要約すると、HOD 進行時に生じる肝-骨連関の欠陥は、疾患の進行を改善するための標的となり得る。

2022年3月16日(水) 岩本 莉奈 抄読

Osteoblast-derived vesicles induce a switch from bone-formation to bone-resorption in vivo

Zhong L, Yao L, Tower RJ, Wei Y, Miao Z, Park J, Shrestha R, Wang L, Yu W, Holdreith N, Huang X, Zhang Y, Tong W, Gong Y, Ahn J, Susztak K, Dymment N, Li M, Long F, Chen C, Seale P, Qin L.

Elife 9: e54695, 2020

骨芽細胞由来の小胞は、生体内で骨形成から骨吸収への切り替えを誘発する

骨代謝は、骨形成する骨芽細胞と骨吸収する破骨細胞の間の共同的活動によって調節されている。しかしながら、骨芽細胞期と破骨細胞期間の切り替えを調節するメカニズムは完全には解明されていない。ここでは、骨形成を阻害し、破骨細胞形成を強化する成熟した骨芽細胞由来の細胞外小胞の特定のサブセットを同定する。生体内イメージングは成熟骨芽細胞が細胞外小胞 (small osteoblast vesicles: SOV) を分泌及び捕捉することを明らかにした。共存培養実験は SOVs が骨芽細胞分化を抑制し、RANKL 発現の促進することにより破骨細胞分化に関与することを実証した。筆者らは microRNA miR-143 を豊富に含む SOV は、その二量体化パートナーである CFBF の mRNA 発現を標的とすることによって、骨芽細胞形成のマスター調節因子である Runx2 を阻害する。要約すると、筆者らは SOV を、生体内で骨形成段階から骨吸収段階への動的遷移を制御する細胞間コミュニケーションの様式として特定した。

2022年3月16日 堀部 寛治 抄読

BMSC-Derived ApoEVs Promote Craniofacial Bone Repair via ROS/JNK Signaling

M Li, X Xing, H Huang, C Liang, X Gao, Q Tang, X Xu, J Yang, L Liao, W Tian.

J Dent Res. 220345211068338, 2022. doi: 10.1177/00220345211068338.

BMSC 由来 ApoEV は ROS/JNK シグナルを介して頭蓋顔面骨修復を促進する。

外傷、癌、先天性欠損、歯周病などによる骨欠損は、身体障害・運動制限の主な原因となる。欠損部への骨髄間葉系幹細胞 (Bone marrow mesenchymal stem cell: BMSC) 移植は、骨の修復・再生を促進する。しかし、ほとんどの BMSC は移植後短期間で死滅することが分かっている。BMSCs はアポトーシスの際に、アポトーシス細胞由来の細胞外小胞 (apoptotic cell-derived extracellular vesicles: ApoEVs) を大量に生成することが分かっている。本研究は、頭蓋・顔面骨欠損の修復・再生における ApoEVs の潜在的な役割を明らかにすることを目的とした。まず、頭蓋骨欠損部に移植した BMSCs が移植後 2 日以内にアポトーシスを起こすことを確認した。培養系において、アポトーシス誘導 BMSCs から大量の ApoEV 産生が確認された。アポトーシス BMSCs 培養上清から単離した ApoEV を異なる dish の培養 BMSCs に添加すると、増殖・遊走・石灰化物形成が有意に促進された。ApoEV の BMSCs の再生能力亢進は、アポトーシス中期の細胞由来のものが、最も効果的であった。さらに、ラットの頭頂部を穿孔させた骨欠損モデルを用いて、ApoEVs の骨形成能評価を行った。その結果、BMSCs を含まない ApoEVs 単独での局所投与で頭頂骨欠損部の骨再生を促進した。ApoEV は細胞内の活性酸素を増加させ、JNK シグナルを活性化することにより、新たな骨形成を促進することが分かった。本研究により、早期に死亡する移植 BMSCs が宿主 BMSCs の生存を促進し、頭蓋欠損を修復するという、これまで知られていなかった役割が明らかになった。ApoEVs は、BMSC 細胞療法の副作用や制限を回避できることから、頭蓋・顔面骨の修復・再生における有望な戦略である可能性がある。

2022年3月23日(水) 山下照仁抄読

Cell-fate decision of mesenchymal stem cells toward osteocyte differentiation is committed by spheroid culture.

Kim J, Adachi T.

Sci Rep 11:13204, 2021

スフェロイド培養によって、間葉系幹細胞の骨細胞分化への運命が決定される

骨細胞は、メカノセンサーの司令塔として、生涯を通じて骨のリモデリングを制御する細胞である。骨細胞は、間葉系幹細胞から分化した終末細胞として知られているが、骨細胞の分化の詳細なメカニズムは不明である。本研究では、ヒト間葉系幹細胞(MSC)を用いて、3次元自己組織化スフェロイドを作製した。骨形成誘導培地下で培養すると、従来の2次元単層培養モデルに比べ、2日以内に骨細胞様機能を発揮することが確認された。さらに、スフェロイドのアクチン重合を阻害することで、骨細胞遺伝子の発現がさらに上昇することを明らかにした。以上の結果から、自己組織化スフェロイド培養法は、骨細胞を表現する新たな in vitro モデルとして活用でき、in vitro で骨化過程を再現できることが示唆された。

Regulation of sclerostin by the SIRT1 stabilization pathway in osteocytes

Kim JM, Yang YS, Xie J, Lee O, Kim J, Hong J, Boldyreff B, Filhol O, Chun H, Greenblatt MB, Gao G, Shim JH

Cell Death & Differentiation. doi: 10.1038/s41418-022-00952-x, 2022

骨細胞におけるSIRT1の安定化を介するスクレロステンの調節

骨細胞は、骨芽細胞と破骨細胞の分化と活性を調節するパラクリン因子の分泌を介して、骨のリモデリングに重要な役割を果たす。スクレロステンは、骨形成を抑制し、骨吸収を促進する重要な骨細胞由来因子であるため、スクレロステン分泌の調節因子は、骨疾患治療に対する新たな治療戦略を創出する。著者らは、プロテインキナーゼ CK2(カゼインキナーゼ 2)が脱ユビキチン酵素ユビキチン特異的ペプチダーゼ 4(USP4)を介した Sirtuin1(SIRT1)の安定化を介して、骨細胞のスクレロステン発現を抑制することを明らかにした。CK2 調節サブユニット β (Csnk2b) を骨細胞特異的 (Dmp1-cre) に欠損させた(Csnk2b cKO) マウス は、スクレロステンの発現を亢進し、骨量の減少を呈した。Csnk2b cKO マウスの表現型は、Sost のマイクロ RNA を骨標的アデノ随伴ウイルス 9(AAV9)に挿入して単回静脈内注射することにより、スクレロステン発現を抑制した時に部分的に逆転させた。In vitro で、USP4 の CK2 誘導リン酸化は、ユビキチン依存性プロテアソーム分解を抑制することにより、SIRT1 の安定化させた。この SIRT1 の過剰発現は、骨細胞におけるスクレロステンの発現を阻害した。まとめると、CK2-USP4-SIRT1 経路は、骨細胞のスクレロステン発現を抑制して、骨の恒常性を維持することが示された。この研究は、スクレロステン発現を抑制する新規 CK2-USP4-SIRT1 経路を明らかにした。

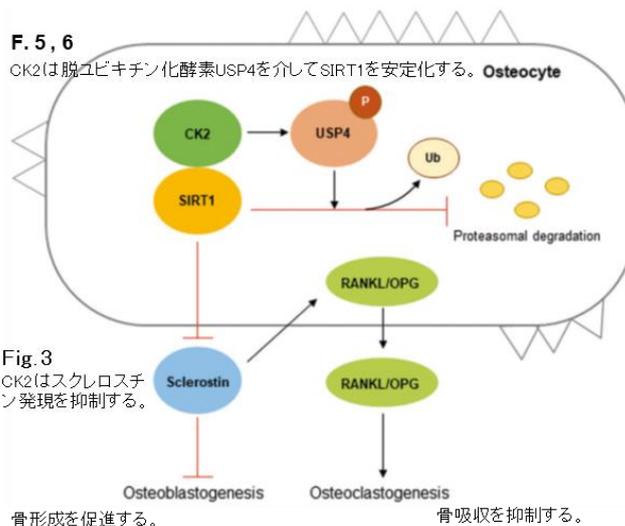


Fig. 7 Schematic diagram depicting a molecular mechanism by which the CK2/USP4/SIRT1 signaling axis controls sclerostin expression in osteocytes. CK2-induced USP4 phosphorylation mediates the deubiquitination of SIRT1 and stabilization of SIRT1. Upregulation of SIRT1 downregulates sclerostin expression in osteocytes and decreases a RANKL/OPG ratio, which decreases osteoclastogenesis and increases osteoblastogenesis simultaneously.

まとめ

- CK2が誘導するUSP4のリン酸化は、USP4による脱ユビキチン化を介したSIRT1の安定化に重要である。
- SIRT1は骨細胞のスクレロステン発現を抑制して、骨形成を促進させる。
- 新規CK2-USP4-SIRT1経路を明らかにした。

2022年3月30日 西田 大輔 抄読

Coupling of angiogenesis and odontogenesis orchestrates tooth mineralization in mice

Tomoko Matsubara, Takahito Iga, Yuki Sugiura, Dai Kusumoto, Tsukasa Sanosaka, Ikue Tai-Nagara, Norihiko Takeda, Guo-Hua Fong, Kosei Ito, Masatsugu Ema, Hideyuki Okano, Jun Kohyama, Makoto Suematsu, Yoshiaki Kubota.

J Exp Med. 2022 Apr 4;219(4):e20211789.

血管新生と歯牙形成の共役は、マウスにおける歯の石灰化を調整する

細胞、組織の発生・発達には、血管網の発達による酸素・栄養の供給が必須である。この時、血管内皮増殖因子(VEGF)の分泌と複数の VEGF 受容体(Vegfr)が、血管新生プロセスに不可欠である。骨の形成・修復においても、血管は重要であり、H 型血管(CD31^{hi} Emcn^{hi} Ecs)が関与することが知られている。しかし、骨と組成が類似している硬組織である象牙質の形成における血管の重要性は不明である。この論文では、象牙質の石灰化には、傍象牙芽細胞先端様血管内皮細胞(periodontal tip-like endothelial cell : POTC)と名付けられた血管と象牙芽細胞のカップリングが重要であることを示している。まず、歯の発達時の歯髄における血管の構造および特性を調べたところ、Vegfrを発現し、出芽している血管(POTC)が象牙芽細胞に近接しており、また、H 型血管は歯髄では少ないことが確認された。そして、血管内皮細胞特異的に Vegfr を欠損したマウス(VegfriΔEC マウス)では、血管が減少し、象牙芽細胞の発達、象牙質の形成が低下することが分かった。次に、VEGF の供給源が象牙芽細胞であることが示され、象牙芽細胞特異的に VEGF を欠損マウスでは、VegfriΔEC マウスと同様に血管が減少し、象牙芽細胞の発達、象牙質の形成が低下することが示された。そこで、メカニズムを探求したところ、メタボローム解析にて、VegfriΔEC マウスでは、リン酸送達の障害が認められた。単一細胞 RNA シーケンシング(scRNA-seq)において、VegfriΔEC マウスでは、血管内皮細胞、成熟象牙芽細胞の数が減少し、さらに、GO 解析にて象牙芽細胞分化と石灰化が低下し、解糖系、血管発達、および低酸素に対する細胞応答、加えてHIF-1 標的遺伝子が上昇していることが明らかになった。そこで、低酸素状態での歯髄の培養を行ったところ、象牙芽細胞マーカーの減少が認められた。また、VegfriΔEC マウスのscRNA-seqにて、象牙芽細胞の成熟または象牙質形成を促進する因子(Tgfb1、Ptn)が低下していたことから、VegfriΔEC マウス歯髄の培養にこれらの因子を加えたところ、象牙芽細胞マーカーの部分的な回復が認められた。このことから、アンジオクリン因子と酸素が象牙芽細胞の成熟に影響を与えることが示唆された。以上の結果から、象牙質の石灰化における、血管と象牙芽細胞のカップリングの重要性が示された。