

2024年1月10日 吉田 明弘 抄読

## **Autoimmune amelogenesis imperfecta in patients with APS-1 and coeliac disease**

Y Gruper, A S B Wolff, L Glanz, F Spoutil, M C Marthinussen, A Osickova, Y Herzog, Y Goldfarb, G Aranaz-Novaliches, J Dobeš, N Kadouri, O Ben-Nun, A Binyamin, B Lavi, T Givony, R Khalaila, T Gome, T Wald, B Mrazkova, C Sochen, M Besnard, S Ben-Dor, E Feldmesser, E M Orlova, C Hegedűs, I Lampé, T Papp, S Felszeghy, R Sedlacek, E Davidovich, N Tal, D S Shouval, R Shamir, C Guillonneau, Z Szondy, K E A Lundin, R Osicka, J Prochazka, E S Husebye, J Abramson.

**Nature.** 624: 653–662, 2023

### **APS-1 およびセリック病患者における自己免疫性エナメル質形成不全症。**

エナメル芽細胞は顎に存在する特殊な上皮細胞であり、歯のエナメル質形成（エナメル質形成）に不可欠な役割を担っている。エナメル質形成は、ハイドロキシアパタイト結晶の足場として機能する複数のアメロblast由来タンパク質に依存している。エナメル芽細胞由来タンパク質の機能喪失は、エナメル質形成不全症と呼ばれる稀な先天性疾患群を引き起こす。エナメル質形成不全は、AIRE 欠損による自己免疫性多発性関節炎症候群-1型（APS-1）やセリック病でも認められる。しかし、その根本的なメカニズムは依然として不明である。ここでわれわれは、APS-1 およびセリック病患者の大多数が、胸腺の AIRE によって発現が誘導されるエナメル芽細胞特異的タンパク質に対する自己抗体（ほとんどが IgA）を発現することを示す。その結果、中枢性寛容が破壊され、エナメル質の形成を阻害する自己抗体が生成される。セリック病では、このような自己抗体の生成は、エナメル組織にも発現している腸管抗原に対する末梢寛容の破綻によって引き起こされるようである。この両疾患は、IgA 依存性自己免疫疾患の一例であり、われわれはこれらを総称して自己免疫性エナメル質形成不全症と呼んでいる。

2024年1月10日 石 莉楠 抄読

**Myofiber Baf60c controls muscle regeneration by modulating Dkk3-mediated paracrine signaling**

J Xu, X Li, W Chen, Z Zhang, Y Zhou, Y Gou, C-A Lv, L Jin, X Qiu, S Ma, Q-Q Wu, T Liu, L Mi, Z Yang, T Yu, X Pan, Y Feng, P Shan, Z-X Meng.

*J Exp Med.* 220: e20221123, 2023

**筋線維 Baf60c は、Dkk3 媒介性のパラクリンシグナルを調節することによって筋肉再生を制御します。**

肥満と2型糖尿病(T2D)は、成人における筋肉再生とフィットネスの進行性低下の主要な原因です。筋肉の微小環境は、筋肉幹細胞の再生能力を制御する上で重要な役割を果たすとされていますが、その基本的なメカニズムは未解明のままであります。ここでは、筋肉中の Baf60c 発現が肥満と T2D のマウスおよび人間で著しく低下していることを発見しました。マウスにおける筋線維特異的な Baf60c の欠失は、筋肉再生および収縮を損ない、筋肉富集分泌タンパク質である Dkk3 の強力な上昇とともに伴います。Dkk3 は、筋肉幹細胞の分化を抑制し、筋肉再生を抑制します。逆に、筋線維特異的な Baf60c トランスジェンによる Dkk3 ブロックは、筋肉再生と収縮を促進します。Baf60c は、Six4 と相互作用して筋線維細胞の Dkk3 発現を協力して抑制します。肥満マウスとヒトでは、筋肉の Dkk3 の発現と循環レベルが著しく上昇していますが、Dkk3 のノックダウンは肥満マウスにおける筋肉再生を改善します。この研究は、筋線維中の Baf60c を介した Dkk3 媒介性パラクリンシグナルによる筋肉再生の重要な調節因子を定義しています。

2024 年 1 月 17 日 何 治鋒 抄読

**Apoptosis releases hydrogen sulfide to inhibit Th17 cell differentiation**

Q Ou, X Qiao, Z Li, L Niu, F Lei, R Cheng, T Xie, N Yang, Y Liu, L Fu, J Yang, X Mao, X Kou, C Chen, S Shi.

*Cell Metabolism.* 36: 78–89, 2024

**アポトーシスは水素硫化物を放出し、Th17 細胞の分化を抑制します。**

成人のヒトでは、1 日に約 50 億の細胞がアポトーシスを経験して免疫ホメオスタシスを維持しています。また、硫化水素 (H2S) も免疫応答の機能を保護するために必要です。しかし、アポトーシスが H2S の生成を調節しているかどうかは未知です。本研究では、アポトーシス欠損マウスである MRL/lpr (B6.MRL-Faslpr/J) および Bim-/- (B6.129S1-Bcl2l11tm1.1Ast/J) マウスでは、有意に低い H2S レベルと異常な Th17 細胞の分化が観察され、追加の H2S によって救済されることが示されました。さらに、アポトーシス細胞と小胞 (apoVs) は主要な H2S 生成酵素を発現し、大量の H2S を生成することが示され、アポトーシス代謝が H2S の重要な源であることが示唆されました。メカニズム的には、H2S はセレノプロテイン F (Sep15) を硫化し、シグナル伝達および活性化因子 1 (STAT1) のリン酸化を促進し、STAT3 のリン酸化を抑制し、Th17 細胞の分化を阻害します。これらの結果から、この研究は、アポトーシスが H2S のホメオスタシスを維持する上で以前に知られていなかった役割と、セレノプロテイン F (Sep15) の硫化による Th17 細胞の分化を調節する H2S の特異的な役割を明らかにしています。

2024年1月17日 平賀徹抄読

**Breast cancer remotely imposes a myeloid bias on haematopoietic stem cells by reprogramming the bone marrow niche**

Y Gerber-Ferder, J Cosgrove, A Duperray-Susini, Y Missolo-Koussou, M Dubois, K Stepaniuk, M Pereira-Abrantes, C Sedlik, S Lameiras, S Baulande, N Bendriss-Vermare, P Guermonprez, D Passaro, L Perié, E Piaggio, J Helft.

*Nat Cell Biol.* 25: 1736-1745, 2023

**乳がんは骨髓ニッチを再プログラムすることにより造血幹細胞に遠隔的にミエロイドバイアスをかける**

固形腫瘍へのミエロイド系細胞の浸潤は、一般に患者の予後不良や疾患の重症度と関連している。従って、がんにおける骨髓系細胞の分化制御を理解することは、骨髓系細胞の腫瘍形成促進的な役割に対抗するために極めて重要である。骨髓(BM)造血は、組織の必要性に応じてすべての免疫細胞を產生するために厳密に制御されたプロセスである。ミエロイド系細胞は造血の過程で、多能性造血幹細胞および前駆細胞(HSPCs)から分化する。HSPCは、感染症や炎症性疾患の際に、末梢からの炎症シグナルを感知することができる。このような状況では、HSPCの増殖はミエロイド分化の亢進と関連している。発がん時には、造血成長因子の上昇が、コミットしたミエロイド系前駆細胞の拡大と分化をサポートする。しかしながら、がんに関連した炎症が、多能性 HSPCs のレベルでも需要に適応した造血を誘発するかどうかは不明である。BMでは、HSPCは造血ニッチ内に存在し、造血幹細胞の維持と分化の手がかりを与えていた。間葉系幹細胞(MSC)はBMニッチの主要な細胞構成要素であり、造血幹細胞の恒常性に寄与している。全身性疾患におけるMSCの変化は、造血幹細胞のミエロイド系細胞への分化と関連している。固形がんにおいてMSCが制御されているのか、またがんによって誘発された全身性の変化によってMSCのミエロイド支持活性が影響を受けているのかは不明である。ここでは、乳がんにおける造血幹細胞と大血管ニッチの偏りのないトランスクリプトーム解析と *in situ* イメージングを用いて、造血幹細胞とMSCの両方が転写的・空間的に変化していることを示す。我々は、乳癌が骨髓ニッチにおける細胞間のクロストークを遠隔的にリモデリングし、骨髓造血の亢進につながることを実証した。

2024年1月24日 劉子洋 抄読

### 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates furin-mediated FGF23 cleavage.

H Xie, I Bastepe, W Zhou, B Ay, Z Ceraj, I A Portales-Castillo, E S Liu, S-A M Burnett-Bowie, H Jüppner, E P Rhee, M Bastepe, P Simic.

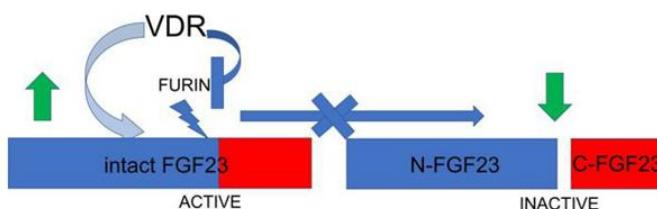
*JCI Insight.* 8: e168957, 2023

### 1,25-ジヒドロキシビタミン D3 は、Furin を介した FGF23 の切斷を制御する。

(背景) インタクト(全長)線維芽細胞増殖因子 23(iFGF23)は、Furin によって N 末端と C 末端の断片に切斷されるリソリューラーホルモンである。感染症においてビタミン D が Furin の制御に関与していることを示唆する研究がいくつかある。そこで著者らは、1,25-ジヒドロキシビタミン D3 [1,25(OH)2D]とビタミン D 受容体(VDR)が、Furin による iFGF23 の切斷に及ぼす影響を調べた。

(結果) VDR 欠損マウス(Vdr-/-)では、野生型(WT)同腹個体と比較して、Furin レベルと活性が上昇し、iFGF23 の切斷が 25 倍増加した。Furin 活性を阻害すると、Vdr-/-マウスおよび Vdr ノックダウン骨細胞 OCY454 細胞株に認められる iFGF23 切斷の増加が抑えられた。クロマチン免疫沈降実験では、VDR が Furin 遺伝子の上流域 DNA に結合していることが明らかとなった。VDR 欠損させるとより Furin 遺伝子の転写が上昇した。WT マウスにおける Furin 阻害は iFGF23 の切斷を抑制し iFGF23 が増加、その結果血清リソリューラー値を低下させた。同様に、1,25(OH)2D 投与は WT マウスにおいて Furin 活性を低下させ、iFGF23 の切斷を減少させ、総 FGF23 量を増加させた。無作為化臨床試験の事後分析において、血清 1,25(OH)2D を増加させるエルゴカルシフェロール(ビタミン D2)の投与は、プラセボと比較して血清 Furin 活性と iFGF23 切斷を有意に減少させることができた。

(結論) 1,25(OH)2D は、VDR を介した Furin 発現の抑制を介して iFGF23 の切斷を阻害する。これが、ビタミン D がリソリューラーホルモン iFGF23 量を増大させるメカニズムであることが明らかになった。



2024年1月31日 上原 俊介 抄読

**Time-resolved single-cell transcriptomics defines immune trajectories in glioblastoma.**

D Kirschenbaum, K Xie, F Ingelfinger, Y Katzenellenbogen, K Abadie, T Look, F Sheban, T S Phan, B Li, P Zwicky, I Yofe, E David, K Mazuz, J Hou, Y Chen, H Shaim, M Shanley, S Becker, J Qian, M Colonna, F Ginhoux, K Rezvani, F J Theis, N Yosef, T Weiss, A Weiner, I Amit.

*Cell.* 187: 149-165, 2024

**時間分解単一細胞トランск립トミクスが神経膠芽腫における免疫軌道を定義する**  
時間の経過に伴う免疫適応の根底にある細胞状態の遷移を解読することは、生物学を進歩させるための基礎である。細胞の動態を捕捉する経験的な *in vivo* ゲノム技術は現在不足している。我々は、循環免疫細胞にタイムスタンプを導入し、組織内のそれらを数日間追跡することにより、経時的にトランスクリプトームの動態を記録する単一細胞技術である Zman-seq (Zman はヘブライ語で「時間」の意味) を紹介する。Zman-seq を適用することで、神経膠芽腫における機能不全の免疫微小環境の細胞状態と分子の軌跡が解明された。腫瘍浸潤から 24 時間以内に、細胞傷害性ナチュラルキラー細胞は、TGFB1 シグナル伝達によって制御される機能不全プログラムに移行した。浸潤単球は、36 ~ 48 時間かけて抑制性骨髄チェックポイント Trem2、Il18bp、および Arg1 の上方制御を特徴とする免疫抑制性マクロファージに分化した。拮抗性抗 TREM2 抗体による治療は、単球の分化軌跡を炎症促進性マクロファージに向け直すことにより、腫瘍微小環境 (tumor microenvironment; TME) を再形成した。Zman-seq は広く適用可能な技術であり、分化軌跡の経験的測定を可能にし、より効果的な免疫療法の開発を促進できる。

2024年1月31日 堀部 寛治 抄読

## A PTHrP Gradient Drives Mandibular Condylar Chondrogenesis via Runx2

C Tsutsumi-Arai, Y Arai, A Tran, M Salinas, Y Nakai, S Orikasa, W Ono, N Ono.

*J Dent Res.* 103: 91-100, 2024

### 下顎頭の PTHrP 勾配は Runx2 を介して下顎軟骨形成を促進する

下顎頭軟骨(mandibular condylar cartilage: MCC)は顎関節の構成要素であり、軟骨内骨化を通じて下顎骨の垂直方向の成長を制御している。副甲状腺ホルモン関連タンパク質(PTHrP)は、軟骨形成のマスター・レギュレーターである。長管骨の骨端部成長板では、静止領域の軟骨細胞で発現された PTHrP が、隣接層の軟骨細胞の増殖を促進する。しかしながら、PTHrP が MCC においてどのように軟骨形成を制御しているかは、ほとんど不明のままである。本研究では、Pthrp 遺伝子に mCherry をノックインした標識化マウスを用いて、MCC における PTHrP+細胞の局在をマッピングし、成長期の下顎頭における PTHrP の機能を明らかにした。Pthrp mCherry/+マウスの生後3日の MCC では、PTHrP 陽性(mCherry 発現細胞)は、下顎頭の最表層部の細胞特異的に発現しており、多形層の RUNX2 発現細胞に隣接していた。PTHrP 免疫染色により PTHrP タンパクは、その受容体 PTH1R が発現している多形層と軟骨層にわたって局在していた。筆者らはさらに、機能的 PTHrP タンパク質を欠損した Pthrp mCherry/mCherry マウス(PTHrP-KO)の下顎頭の分析を行った。E18.5において、PTHrP-KO 下顎骨では関節突起と MCC が有意に分断されており、これは多形層全体の細胞増殖の有意な減少と軟骨細胞層の SOX9+細胞の消失と関連していた。PTHrP-KO 下顎骨では、E15.5で Col10a1+肥大軟骨細胞数が一過性に増加し、その後 E18.5 でこれらの細胞が有意に減少したことから、表層由来の PTHrP が下顎骨における軟骨細胞の早期分化と枯渇を防いでいることが示された。PTHrP-KO の MCC の多形層では、Sp7 ではなく Runx2 の発現が有意に低下していた。したがって、表層の細胞から放出された PTHrP は、多形層の細胞に直接作用し、軟骨細胞前駆細胞の増殖を促進、Runx2 の発現を維持することによって軟骨の早期分化を防ぐことが示唆された。

2024年2月7日 小出 雅則 抄読

**RANKL/RANK is required for cytokine-induced beta cell death; osteoprotegerin, a RANKL inhibitor, reverses rodent type 1 diabetes**

N G Kondegowda, J Filipowska, J-S Do, N Leon-Rivera, R Li, R Hampton, S Ogoyaadu, C Levister, J M Penninger, H Reijonen, C J Levy, R C Vasavada.

*Sci. Adv.* 9: eadff5238, 2023

**サイトカイン誘導性  $\beta$  細胞死には RANKL/RANK が必要である; RANKL 阻害剤の OPG はマウスの 1 型糖尿病を逆転させる**

1 型糖尿病(T1D)の治療には、機能的な  $\beta$  細胞の再生とストレス下での生存を刺激することが必要である。以前、著者らはオステオプロテジエリン (OPG) と抗骨粗鬆症薬デノスマブ (DMB) による RANKL/RAN 経路の阻害が、 $\beta$  細胞の増殖を誘導することを示した (2015 Cell Metab)。本論文では、RANK 経路が RANK-TRAF6 相互作用と NF- $\kappa$ B 活性化の誘導を介し、サイトカイン誘導性  $\beta$  細胞死を引き起こすことを示した。OPG と DMB 処理はこの細胞毒性から  $\beta$  細胞を保護した。ヒト免疫細胞において、OPG と DMB 処理は、RANKL による単球の活性化を阻害することにより、活性化 T 細胞における炎症性サイトカインを減少させた。In vivo で、OPG 投与は非肥満性糖尿病/Ltj マウスで自然発症した T1D を逆転させ、インスリンを増加させ、糖代謝異常を改善した。T1D 患者の血清はヒト  $\beta$  細胞死と機能障害を誘導したが、 $\alpha$  細胞死は誘導しなかった。OPG と DMB 投与は T1D 血清誘導性  $\beta$  細胞の細胞毒性と機能障害を減少させた。RANKL/RANK 阻害による T1D 治療の可能性が示された。Weivoda MM ら (2020 Nat Commun) は、DMB 投与がヒト T2D 患者の糖代謝異常を改善することを報告しており、糖尿病治療薬としての DMB の可能性に注目したい。

2024年2月7日 石田 昌義 抄読

## **Slide-tags enables single-nucleus barcoding for multimodal spatial genomics**

A J C Russell, J A Weir, N M Nadaf, M Shabet, V Kumar, S Kambhampati, R Raichur, G J Marrero, S Liu, K S Balderrama, C R Vanderburg, V Shanmugam, L Tian, J B Iorgulescu, C H Yoon, C J Wu, E Z Macosko, F Chen.

*Nature*. 625: 101–109, 2024

### スライドタグによる単一核バーコーディングがマルチモーダルな空間ゲノミクスを可能にする

近年の技術革新により、個々の細胞内での遺伝子発現やエピジェネティックな制御をハイスクレーブットで定量化することが可能になり、複雑な組織がどのように構築されるのかについての理解が一変した。しかしながら、これらの測定に欠けているのは、これらのプロファイリングされた細胞を日常的かつ容易に空間的に局在化させる能力である。われわれは、無傷の組織切片内の単一核に、位置が既知の DNA バーコードビーズ由来の空間バーコードオリゴヌクレオチドをタグ付けする戦略、スライドタグを開発した。これらのタグ付けされた核は、様々な単一核プロファイリングアッセイのインプットとして使用できる。マウスの海馬に Slide-tags を適用すると、10 $\mu$ m 以下の空間分解能で核が位置決めされ、通常の単一核 RNA シーケンスデータと見分けがつかないほど質の高い全トランскriプトームデータが得られた。Slide-tags が様々なヒト組織に適用できることを実証するため、脳、扁桃腺、メラノーマでアッセイを行った。その結果、皮質層全体で細胞種特異的に空間的に変化する遺伝子発現と、リンパ系組織で B 細胞の成熟を促す空間的に文脈化された受容体-リガンド相互作用が明らかになった。Slide-tags の大きな利点は、ほとんどすべてのシングルセル測定技術に容易に適応できることである。原理を証明するために、転移性黒色腫の同じ細胞において、オーブンクロマチン、RNA、T 細胞受容体(TCR)配列のマルチオミクス測定を行い、空間的に異なる微小環境におけるがん細胞の状態遷移を駆動する転写因子モチーフを同定した。Slide-tags は、確立されたシングルセル測定の大要を空間ゲノミクスのレパートリーに取り込むための普遍的なプラットフォームを提供する。

2024年2月14日 西田 大輔 抄読

## **Osteoblastic STAT3 Is Crucial for Orthodontic Force Driving Alveolar Bone Remodeling and Tooth Movement**

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

*J Bone Miner Res.* 38: 214-227, 2023

### **骨芽細胞における STAT3 は矯正力による歯槽骨リモデリングと歯の移動に重要である**

機械的刺激は、骨のリモデリングプロセスを調整することにより、骨格の内部構造と外部形状を形成するために不可欠である。しかし、骨が機械的刺激にどのように応答するかという根本的なメカニズムは依然として解明されていない。この研究では、歯槽骨の生体力学的調節を調査するために、*in vivo* での矯正歯の移動 (OTM) モデルと *in vitro* 周期的伸張負荷モデルの両方を用いた。その結果、signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) が、周期的伸展負荷モデルの骨間葉系幹細胞 (BMSC) における機械感受性タンパク質の 1 つとしてスクリーニングされ、骨芽細胞においても OTM の機械的刺激に応答して活性化されることが確認された。骨芽細胞系統特異的 Stat3 ノックアウトマウスでは、OTM 時の骨吸収と骨形成の両方の減少が示すように、Stat3 の欠失が OTM 速度を低下させ、歯科矯正力による骨リモデリングを減少させることを発見した。BMSC における STAT3 の遺伝子欠失と薬理学的阻害は、いずれも機械的刺激で誘導される骨芽細胞分化を直接阻害し、機械力負荷下での骨芽細胞と破骨細胞のクロストークを介して破骨細胞形成も阻害した。機械的刺激下での Stat3 欠失 BMSC の RNA-seq 解析により、マトリックス メタロプロテイナーゼ 3 (Mmp3) がスクリーニングされ、STAT3 の下流標的であると予測された。ルシフェラーゼおよび ChIP アッセイにより、Stat3 が Mmp3 プロモーターに結合し、その転写活性を上方制御できることが確認された。さらに、STAT3 阻害剤は、骨吸収活性および MMP3 発現の阻害を通じて歯の移動を減弱させた。まとめると今回の研究は、骨芽細胞における STAT3 の機械感受性特性を特定し、骨芽細胞と破骨細胞のクロストークを介した歯列矯正中の歯の移動中の機械的刺激で誘発される骨リモデリングにおける STAT3 の重要な役割を発見した。

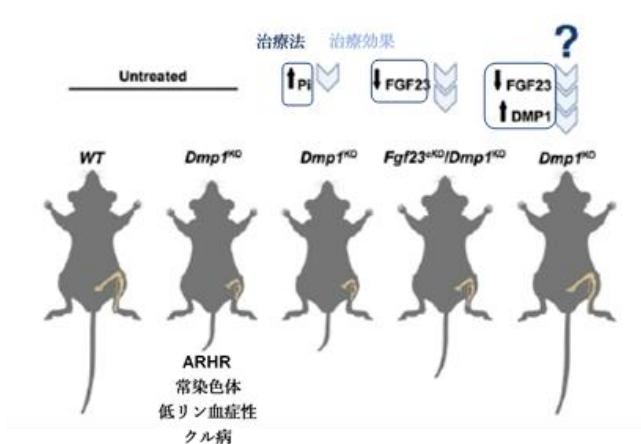
## FGF23 directly inhibits osteoprogenitor differentiation in Dmp1-knockout mice

G Courbon, D Kentrup, J J Thomas, X Wang, H-H Tsai, J Spindler, J V Drasek, L M Ndjionko, M Martinez-Calle, S Lynch, L Hivert, X Wang, W Chang, J Q Feng, V David, A Martin.

*JCI Insight.* 8:e 156850, 2023

### FGF23 は Dmp1 欠損マウスの骨芽前駆細胞の分化を直接阻害する

線維芽細胞増殖因子 23(FGF23)は、骨によって産生されるリン酸(Pi)調節ホルモンである。遺伝性低リン血症は、FGF23 過剰、骨格成長障害、骨軟化症を伴う。FGF23 の阻害は、X 連鎖性低リン血症においては有効な治療戦略となったが、常染色体劣性低リン血症性くる病(ARHR)においては、試験がまだ限られている。本研究では、Pi 補充と骨特異的 Fgf23 欠失が、ARHR マウスモデルである象牙質マトリックス蛋白 1 欠損マウス(Dmp1KO マウス)の骨とミネラル代謝異常は正にどのように効果を発揮するか調べた。12 週齢の Dmp1KO マウスは、血清 FGF23 および副甲状腺ホルモン濃度の上昇、低リン血症、成長障害、くる病、骨軟化症を示した。6 週間の食餌性 Pi 補充は、FGF23 産生、副甲状腺機能亢進症、腎 Pi 排泄、骨軟化症を悪化させた。対照的に、骨細胞特異的な Fgf23 の欠失は、FGF23 過剰の部分的な補正をもたらし、血清 Pi 値を完全に回復させるのに十分であったが、骨の表現型は部分的にしか補正しなかった。In vitro では、FGF23 が直接的に骨芽前駆細胞の分化を阻害し、また DMP1 の欠損は FGF23 や Pi レベルとは無関係に石灰化を阻害することが示された。



結論として、FGF23 による低リン血症は、Dmp1KO マウスで観察される骨欠損の部分的な原因でしかない。我々のデータは、DMP1 補充と FGF23 阻害を組み合わせることで、ARHR のミネラルおよび骨障害を効果的に改善できることを示唆する。

2024年2月21日 中村 浩彰 抄読

### **Epigenetic regulation of ameloblast differentiation by HMGN proteins**

B He, V Kram, T Furusawa, O Duverger, E Y Chu, R Nanduri, M Ishikawa, P Zhang, B A Amendt, J S Lee, M Bustin.

*J Dent Res.* 103: 51-61, 2024

**エナメル芽細胞の分化は HMGN タンパクによりエピジェネティックに制御されている**

HMGN(High-Mobility Group Nucleosome binding protein)は DNA 結合タンパク質のグループの 1 つで、ヌクレオソームに結合して chromatin accessibility、転写調節因子の結合、promoter-enhancer interaction を調節する。著者らは、歯胚発生過程において HMGN1, 2 発現の減弱後に、アメロプラスチン、アメロゲニン発現が上昇することを見いたした。次いで、HMGN1, 2-DKO と WT を比較し、DKO マウスでは形成期エナメル芽細胞への分化およびエナメル質の石灰化が早くなっていることを形態学的、遺伝子発現解析で明らかにした。さらに、DKO マウスから iPSC を作製し、dental epithelial cell(DEC)を誘導して解析したところ、DKO 由来 DEC では形成期エナメル芽細胞への分化が増強しており、ChIP 解析により HMGN は chromatin accessibility とエピプロフィンや PITX2 などの転写調節因子の Ameloblast-specific site への結合を制御して、エナメル芽細胞分化を調節すると結論づけている。

しかし、DKO マウスでも最終的なエナメル質形成量、石灰化には WT と差はみられず、HMGN は形成期から成熟期に至る過程にはほとんど影響を及ぼしていないと思われる。形成期エナメル芽細胞(分泌型)から成熟期エナメル芽細胞(吸収型、ミネラル輸送型)への転換機序は不明であり、この過程においても、成熟期に特異的な転写調節因子およびエピジェネティックな制御機構があるのかもしれない。

2024年2月21日 山下 照仁 抄読

**Osteocyte mitochondria inhibit tumor development via STING-dependent antitumor immunity**

H Zhou, W Zhang, H Li, F Xu, E Yinwang, Y Xue, T Chen, S Wang, Z Wang, H Sun, F Wang, H Mou, M Yao, X Chai, J Zhang, M D Diarra, B Li, C Zhang, J Gao, Z Ye.

*Sci Adv.* 10: eadi4298, 2024

**骨細胞のミトコンドリアは、STING 依存的な抗腫瘍免疫を介して腫瘍の発生を抑制する**

骨は腫瘍が転移する最も一般的な部位である。骨転移の最終段階において、癌細胞はコロニーを形成し骨基質を破壊する。骨基質は、その微小環境において最も豊富に存在する骨細胞によって維持されている。しかし、骨転移における骨細胞の役割は明らかではない。著者らは、骨細胞がミトコンドリアを転移癌細胞に転移させ、cGAS/STINGを介した抗腫瘍反応を引き起こすことを証明した。ミトコンドリア Rho GTPase 1 (Rho1) またはミトコンドリア mitofusin 2 (Mfn2) を、骨細胞特異的に欠損させることでミトコンドリアの移動を遮断すると、腫瘍の免疫原性が損なわれた。それに伴い、骨基質への転移癌の進行が抑制された。以上の結果から、ミトコンドリアを骨細胞から癌細胞に移行する機構を介して、癌転移に対する骨細胞の保護的役割を明らかにした。この知見は、骨転移を予防するための貴重な治療戦略を提供する可能性がある。

2024年2月28日 安藤 宏 抄読

**Lateral hypothalamic leptin receptor neurons drive hunger-gated food-seeking and consummatory behaviours in male mice**

Y H Lee, Y-B Kim, K S Kim, M Jang, H Y Song, S-H Jung, D-S Ha, J S Park, J Lee, K-M Kim, D-H Cheon, I Baek, M-G Shin, E Jeong L, S J Kim, H J Cho.

*Nature Commu.* 14: 1486, 2023

**雄マウスにおける視床下部外側野のレプチン・レセプター発現ニューロンは飢餓依存性に食物探索行動と完了行動を引き起こす。**

摂食行動は、探索期(seeking phase)と完了期(consummatory phase)の2つに区分される。視床下部外側野(lateral hypothalamus: LH)のニューロン群は、動機づけ行動を調節することが知られている。しかしながら、どのニューロン群が、探索行動および完了行動を引き起こしているかは十分に明らかにされていない。今回、雄マウスにおいて、ファイバー・フォトメトリー記録法により、視床下部外側野のレプチン・レセプター発現(LHLepr)ニューロンの活動が、自発的に生じる探索行動および完了行動と明確に関連することを示した。さらに、マイクロ・エンドスコープ記録法により、探索行動あるいは完了行動は、それぞれ、LHLeprニューロンの別ニューロン群と関連することを示した。探索行動あるいは完了行動を区別して調べるために考案した実験系を用いて次のことを明らかにした。LHLeprニューロンの活性化は、探索行動あるいは完了行動を促進し、LHLeprニューロンの抑制は完了行動を減少させた。持続的な行動許可シグナルとして働くニューロペプチドYを介して、LHLeprニューロンの活動が増加した。我々が本研究で同定した探索行動および完了行動を仲介するニューロン群は、探索行動および完了行動の機能不全に対する治療ターゲットとなると考えられる。

2024年2月28日 高橋 拓実 抄読

**Sfrp4 is required to maintain Ctsk-lineage periosteal stem cell niche function**

R Chen, H Dong, D Raval, D Maridas, S Baroi, K Chen, D Hu, S R Berry, R Baron, Matthew B Greenblatt, F Gori.

*Proc Natl Acad Sci USA.* 120: e2312677120, 2023

**Sfrp4 は Ctsk-系列骨膜幹細胞のニッチ形成の維持に必要である**

骨膜には幹細胞の貯蔵所として機能する細胞(骨膜幹細胞:PSC)が存在し、皮質骨の膨張、恒常性維持、修復に寄与している。しかしながら、骨膜ニッチ内の幹細胞を管理する局所的あるいはパラクライン的な因子は未だ不明である。カテプシン K(Ctsk)は、他の幹細胞表面マーカーと同じように、自己複製能力と誘導性多分化能を持つ骨膜幹細胞のサブセットをマークする。Sfrp4 は骨膜 Ctsk<sup>+</sup>細胞で発現しており、Sfrp4 グローバル欠失は PSC のプールを減少させ、骨芽細胞や軟骨細胞への分化や骨オルガノイド形成に対する PSC のクローン多分化能が損なわせる。Ctsk<sup>+</sup>PSCs のバルク RNA シークエンス解析から、骨格形成や骨石灰化の正の制御、創傷治癒に関連するシグナル伝達経路が Sfrp4 欠損によりダウンレギュレートすることが示された。Ctsk 系列 PSCs は PTH 受容体を発現し、PTH 投与によって PSCs の%は増加するが Sfrp4 の非存在下ではその反応が見られなかった。重要なことに、Sfrp4 の非存在下では PTH 依存性の皮質骨厚の増加と骨膜骨形成の増加が顕著に損なわれた。これらのことから、本研究は分泌型の局所因子による骨膜細胞の特定集団の制御に関する洞察を提供し、Ctsk 系列骨膜幹細胞の分化と機能の制御において Sfrp4 が中心的な役割を有していることを示唆している。

2024年3月6日 吉田 明弘 抄読

**High fat intake sustains sorbitol intolerance after antibiotic-mediated Clostridia depletion from the gut microbiota**

J-Y Lee, C R Tiffany, S P Mahan, M Kellom, A W L Rogers, H Nguyen, E T Stevens, H L P Masson, K Yamazaki, M L Marco, E A Eloe-Fadrosh, P J Turnbaugh, A J Bäumler.

*Cell.* 187: 1191-1205.e15, 2024

**抗生素質による腸内細菌叢からのクロストリジウム減少後、高脂肪摂取はソルビトール不耐性を維持する。**

炭水化物不耐症は、一般的に乳糖、果糖、またはソルビトールの摂取と関連しており、高所得国では人口の 30%にまで影響を及ぼしている。ソルビトール不耐症は吸収不良に起因するとされているが、その根本的なメカニズムは未解決のままである。ここで我々は、抗生素質への曝露歴と高脂肪摂取の組み合わせが、微生物のソルビトール異化作用を障害するクロストリジウムの存在量を減少させることにより、マウスにおいて長期にわたるソルビトール不耐性を引き起こすことを示した。プロバイオティック大腸菌の接種によるソルビトール異化の回復は、マウスをソルビトール不耐症から保護したが、クロストリジウムの存在量は回復しなかった。酪酸産生菌 *Anaerostipes caccae* を接種すると、正常なクロストリジウムの存在量が回復し、プロバイオティクスを除去してもソルビトール誘発下痢症からマウスを保護した。酪酸は、上皮のペルオキシソーム増殖剤活性化受容体  $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )シグナルを刺激して大腸の上皮低酸素状態を回復させることにより、クロストリジウムの存在量を回復させた。これらの機構的洞察を総合すると、微生物によるソルビトール異化が、ソルビトール不耐症の診断、治療、予防のためのアプローチの潜在的標的であることが明らかになった。

2024年3月6日 平賀 徹 抄読

### **Nav1.7 as a chondrocyte regulator and therapeutic target for osteoarthritis**

W Fu, D Vasylyev, Y Bi, M Zhang, G Sun, A Khleborodova, G Huang, L Zhao, R Zhou, Y Li, S Liu, X Cai, W He, M Cui, X Zhao, A Hettinghouse, J Good, E Kim, E Strauss, P Leucht, R Schwarzkopf, E X Guo, J Samuels, W Hu, M Attur, S G Waxman, C-J Liu.

*Nature*. 625: 557-565, 2024

### **変形性関節症の軟骨細胞制御因子および治療標的としての Nav1.7**

変形性関節症(OA)は最も一般的な関節疾患である。現在のところ、関節の変性を予防し、痛みを軽減する効果的な方法はない。軟骨細胞における電位依存性ナトリウムチャネル(VGSC)の存在を示唆する証拠は限られているが、軟骨細胞や OA におけるその発現や機能は本質的に不明である。ここでは、Nav1.7 を OA 関連 VGSC として同定し、ヒト OA 軟骨細胞が機能的な Nav1.7 チャネルを発現しており、その密度は 0.1~0.15 チャネル/ $\mu\text{m}^2$ 、細胞あたり 350~525 チャネルであることを示した。複数のマウスモデルで Nav1.7 を連続的に遺伝子破壊したところ、後根神経節ニューロンで発現する Nav1.7 は痛みに関与しているのに対し、軟骨細胞で発現する Nav1.7 は OA 進行を制御していることが示された。選択的あるいは臨床的に使用されている汎 Nav チャネル遮断薬による Nav1.7 の薬理学的遮断は、関節構造損傷の進行を有意に改善し、OA 疼痛行動を軽減する。メカニズム的には、Nav1.7 遮断薬は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルと軟骨細胞分泌物を制御し、その結果、軟骨細胞生物学と OA 進行に影響を及ぼす。Nav1.7 が軟骨細胞に発現する新規の OA 関連チャネルであることが同定されたことで、OA に対する疾患修飾および非オピオイド性疼痛緩和治療法の開発に向けた二重の標的が明らかになった。

2024年3月27日 上原 俊介 抄読

**Eosinophils preserve bone homeostasis by inhibiting excessive osteoclast formation and activity via eosinophil peroxidase.**

D Andreev, K Kachler, M Liu, Z Chen, B Krishnacoumar, M Ringer, S Frey, G Krönke, D Voehringer, G Schett, A Bozec.

*Nat Commun.* 15: 1067, 2024

**好酸球は好酸球ペルオキシダーゼを介して過剰な破骨細胞形成と活性を阻害することにより骨の恒常性を維持する**

好酸球は組織の恒常性に関与している。本論文で、我々は好酸球が骨恒常性の重要な調節因子であることを明らかにした。好酸球は、骨髄内の骨吸収破骨細胞の近くに局在している。ΔdblGATA マウスには好酸球が存在しないため、定常状態では骨量が低下し、性ホルモンの欠乏や炎症性関節炎により骨損失が増大する。逆に、IL-5 トランスジェニックマウスにおける好酸球数の増加は、定常状態条件下で骨量を増加させ、ホルモンおよび炎症媒介の骨損失から保護する。好酸球は、破骨細胞の分化および脱灰活性を強力に阻害し、破骨細胞の転写プロファイルに重大な変化をもたらす。好酸球のこの破骨細胞抑制効果は、破骨細胞前駆体における抑制された活性酸素種とマイトジエン活性化プロテインキナーゼ (MAPK)の誘導を引き起こす好酸球ペルオキシダーゼの放出に基づいている。ヒトでは、好酸球の数と活性は、健康な参加者および関節リウマチ患者の骨量と相関する。総合すると、実験データとヒトのデータは、骨における好酸球の調節機能を示している。