

2020 年 8 月 26 日 中野 翔太郎 抄読

Gli1+ Periodontium Stem Cells Are Regulated By Osteocytes and Occlusal Force

Yi Men Z, Yuhong Wang, Yating Yi, Woo-Ping Ge, Jian Q, Hu Zhao,

Developmental Cell. 54:1-16, 2020

Gli1+の歯根膜幹細胞は骨細胞と咬合力によって調節されている

歯は、組織の代謝回転を支持する幹細胞を含む歯根膜(PDL)を介して歯槽骨に付着している。本論文では、成体マウス臼歯 PDL の Gli1+細胞を、PDL、歯槽骨、およびセメント質を生じさせる多能性幹細胞(PDLSC)として同定した。PDLSC は、歯周組織の代謝回転と傷害の修復を補助している。Gli1+PDLSC は神経血管束を取り囲んでおり、根尖領域においてより豊富である。古典的 Wnt シグナルは、それらの活性化に不可欠である。歯槽骨骨細胞は、Wnt 阻害剤であるスクロスチンを分泌して Gli1+PDLSCs 活性を負に調節する。スクロスチンの阻害は、生体内において PDLSC 系統の寄与率を増加させる。スクロスチンの発現は生理学的な咬合力によって調節される。対合歯の抜歯(咬合力の除去)はスクロスチンを増加させ、PDLSCsの活性化を阻害する。要約すると、Gli1+細胞は生体内における多能性 PDLSC である。骨細胞は PDLSC に負のフィードバックを提供し、スクロスチンを分泌してその活動を阻害する。生理学的な咬合力は、このフィードバックループを微調整することにより、PDLSC の活性を間接的に調節する。

2020 年 8 月 26 日 中道裕子 抄読

CRISPR screen in regulatory T cells reveals modulators of Foxp3

Cortez JT, Montauti E, Shifrut E, Gatchalian J, Zhang Y, Shaked O, Xu Y, Roth TL, Simeonov DR, Zhang Y, Chen S, Li Z, Woo JM, Ho J, Vogel IA, Prator GY, Zhang B, Lee Y, Sun Z, Ifergan I, Gool FV, Hargreaves DC, Bluestone JA, Marson A, Fang D.

Nature. 582:416, 2020

制御性T細胞におけるCrisprスクリーニングは、Foxp3の調節因子を明らかにした

制御性(Treg)細胞は免疫応答を制御し恒常性を維持するために必要であるが、抗腫瘍免疫に対しては重大な障壁として作用する。Treg細胞の不安定化は、Treg細胞分化および機能のマスター転写因子Foxp3の発現喪失とそれに伴う炎症促進的な性質への移行を特徴とし、自己免疫疾患を増悪し得るとも、より効率的な抗腫瘍免疫を促進し得るとも言われている。したがって、Foxp3を調節する経路の包括的な理解は、より効果的なTreg細胞を用いた自己免疫疾患治療やがん治療につながる可能性がある。Crisprスクリーニングという最新の遺伝子機能探索ツールの導入は、Foxp3の上流に存在する遺伝子発現制御プログラムを体系的に解剖することを可能にした。本研究において、著者らはマウスTreg細胞の表現型解析のためのCRISPR-Cas9システムをベースにした探索プラットフォームを開発した。そして、Foxp3発現を促進または抑制する遺伝子発現制御プログラムを同定するために、このプラットフォームを適用して約500の核内因子の機能喪失ターゲティングを実行した。著者らは、ubiquitin-specific peptidase 22 (Usp22)およびring finger protein 20 (Rnf20)を含む、Foxp3発現のいくつかの調節因子を同定した。SAGAクロマチン修飾複合体中の脱ユビキチン化モジュールメンバーであるUsp22は、Foxp3発現を安定化する正の調節因子であることを明らかにした。一方、Rnf20はE3ユビキチンリガーゼであり、Foxp3の負の調節因子として機能する。Treg細胞特異的Usp22欠損マウスでは、Foxp3タンパク発現レベルが低下しておりTreg細胞機能低下のため、自然発症の自己免疫が誘導される一方、様々ながん細胞移植モデルにおいて腫瘍の成長が抑制されていた。Usp22欠損Treg細胞におけるFoxp3発現の不安定化はRnf20の欠損により回復した。Usp22とRnf20はそれぞれ、Foxp3遺伝子上やFoxp3結合サイト上に存在するヒストンH2Bの120番リジン残基のユビキチン修飾をオフ・オンすることを明らかにした。以上の結果は、これまで未知であったFoxp3の調節因子を

明らかにし、またこのCrispr スクリーニング法が、がんや自己免疫疾患に対するTreg細胞免疫療法において有効な新規分子標的発見のために、幅広く応用可能であることを示している。

2020 年 9 月 2 日 三好智博 抄読

SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls

Nina Le Bert, Anthony T. Tan, Kamini Kunasegaran, Christine Y. L. Tham, Morteza Hafezi, Adeline Chia, Melissa Hui Yen Chng, Meiyin Lin, Nicole Tan, Martin Linster, Wan Ni Chia, Mark I-Cheng Chen, Lin-Fa Wang, Eng Eong Ooi, Shirin Kalimuddin, Paul Anantharajah Tambyah, Jenny Guek-Hong Low, Yee-Joo Tan & Antonio Bertoletti

Nature. 584: 457-462, 2020

COVID-19, SARS 及び非感染者の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞免疫

過去に感染した病原体によって誘発された記憶 T 細胞は、その後の感染症への感受性と、臨床的重症度を決定する可能性があります。重度の急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) を認識する可能性のある既存のメモリー T 細胞がヒトに存在することについては、ほとんど知られていない。本論文では、コロナウイルス疾患 2019 (COVID-19) から回復した人の SARS-CoV-2 の構造 (ヌクレオカプシド (N) タンパク質) および非構造 (NSP7 および NSP13) 領域に対する T 細胞応答を調査した。これらすべての人で、N タンパク質の複数の領域を認識する CD4 および CD8 陽性 T 細胞が見つかりました。次に、SARS (SARS-CoV 感染に関連する疾患) から回復した患者が、SARS 発生から 17 年後に SARS-CoV の N タンパク質に反応する長期記憶 T 細胞を持っていることを示しました。これらの T 細胞は、SARS-CoV-2 の N タンパク質に対して強い交差反応性を示しました。また、SARS、COVID-19 の既往歴のない人、または SARS や COVID-19 に感染した人 (及び接触のあった人) で、SARS-CoV-2 特異的に反応する T 細胞を検出しました。非感染者の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞は、免疫優性の異なるパターンを示し、NSP7 と NSP13、および N タンパク質を頻繁に標的としました。NSP7 特異的 T 細胞のエピトープの特徴付けにより、動物のベータコロナウイルス間で保存されているが、「風邪」のヒト関連コロナウイルスとの相同性は低いタンパク質断片の認識が示されました。したがって、ベータコロナウイルスによる感染は、構造 N タンパク質に対する多特異性および長期持続性 T 細胞免疫を誘導する。一般的な集団に存在する既存の N および ORF1 の特異的 T 細胞が SARS-CoV-2 感染に対する感受性および病因への影響を理解することは、COVID-19 パンデミックのコントロールに重要です。

2020年9月2日 中村浩彰 抄読

Runx2 regulates mouse tooth root development via activation of WNT inhibitor NOTUM

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

JBMR. 35: 2252-2264,2020

Runx2はWntインヒターであるNOTUM発現を誘導することにより歯根形成を制御する

歯の発生は、器官形成を調節する分子および細胞のメカニズムを解析するのに有用なモデルである。歯冠形成の制御機構についての研究は進んできたが、歯根形成については不明な点も多い。著者らGLI1 陽性細胞が歯の間葉系幹細胞であることを報告してきた。一方、骨芽細胞分化に必須の転写因子であるRUNX2は、象牙芽細胞分化過程において前象牙芽細胞では一時的に発現がみられるものの、成熟象牙芽細胞では陰性であり、RUNX2の象牙芽細胞分化における役割は不明である。

本論文は、GLI1陽性細胞のサブpopulationでRUNX2が発現していること、Gli1-Cre^{ERT2}; Runx2^{fl/fl} マウスに歯根形成不全が生じることを明らかにし、歯根の象牙芽細胞分化におけるRUNX2の重要性を示唆している。また、RUNX2の下流で制御されている遺伝子について明らかにするために、Gli1-Cre^{ERT2}; Runx2^{fl/fl} マウス由来の歯根間葉系細胞を用いてシングルセルRNAシーケンス解析を行い、RUNX2下流因子としてNOTUMに注目し、ATAC-seq とChIP解析によりNotumプロモーターにRUNX2が結合することを確認している。NOTUMはWntリガンドを脱アシル化して、Wntシグナル伝達を阻害する酵素であり、歯髓細胞培養系に添加すると象牙芽細胞マーカーであるDspp発現が上昇すること、Gli1-Cre^{ERT2}; Runx2^{fl/fl} マウス由来歯胚とNOTUM含有ビーズを腎被膜下移植すると、歯根形成が部分的にレスキューできることから、NOTUMがRUNX2の下流因子であることを証明している。

以上の結果から、GLI1陽性細胞で発現するRUNX2は、NOTUM発現を誘導し、一過性にWnt/ β -cateninシグナルを抑制することにより、odontoblast-lineage へのコミットメントに重要であると結論づけている。

2020 年 9 月 9 日 松井龍一、小林泰浩 抄読

FOXP1 controls mesenchymal stem cell commitment and senescence during skeletal aging

Hanjun Li, Pei Liu, Shuqin Xu, Yinghua Li, Joseph D. Dekker, Baojie Li, Ying Fan, Zhenlin Zhang, Yang Hong, Gong Yang, Tingting Tang, Yongxin Ren, Haley O. Tucker, Zhengju Yao, and Xizhi Guo

J Clin Invest. 127:1241-1253, 2017.

FOXP1 は、骨格の加齢中の間葉系幹細胞のコミットメントと老化を制御する

骨髄における老化した間葉系幹細胞/前駆細胞(MSC)の特徴は、骨芽細胞から脂肪細胞への分化能の移行であり、自己再生能力の低下と結びついている。

これらの細胞事象が老化の進行でどのように調整されているかは完全に分かっていない。

本研究では、分子的小および遺伝的アプローチを使用して、MSC 老化の転写制御におけるフォークヘッドボックス P1(FOXP1)の役割を調査した。

骨髄間葉系幹細胞では、FOXP1 発現レベルは、条件付き枯渇とは逆の方法で年齢とともに低下した。

骨髄間葉系幹細胞における Foxp1 の過剰発現は、骨髄脂肪症の増加、骨量の減少、マウスの MSC 自己再生能力の低下など、早期老化の特徴をもたらした。

分子レベルでは、FOXP1 は脂肪生成と骨形成の主要なモジュレーターである CEBP β / δ 複合体との相互作用や、免疫グロブリン κ J 領域の組換えシグナル結合タンパク質(RBPjk)との相互作用を通じて、MSC の細胞運命の選択をそれぞれ調節した。

プロモーター占有分析により、FOXP1 が p16INK4A の転写を直接抑制することが明らかになった。

これらの結果は、FOXP1 が用量と年齢依存的に複製能力を維持しながら、細胞の運命スイッチを調整することによって MSC の老化を減衰させることを示す。

2020 年 9 月 9 日 山下照仁 抄読

Osteocyte necrosis triggers osteoclast-mediated bone loss through macrophage-inducible C-type lectin.

Andreev D, Liu M, Weidner D, Kachler K, Faas M, Grüneboom A, Schlötzer-Schrehardt U, Muñoz LE, Steffen U, Grötsch B, Killy B, Krönke G, Luebke AM, Niemeier A, Wehrhan F, Lang R, Schett G, Bozec A.

J Clin Invest. 130:4811-4830, 2020

骨細胞壊死はマクロファージ誘導性 C 型レクチンを介して破骨細胞が介在する骨量減少を誘発する

骨細胞由来の RANKL を介した骨吸収性破骨細胞の制御は明らかにされているが、骨細胞死による破骨細胞の制御についてはほとんど知られていない。実際、骨折、骨壊死、炎症などの骨格疾患は、骨細胞の過剰な死によって特徴づけられる。本研究では、破骨細胞がマクロファージ誘導性 C 型レクチン(Mincle)を介して壊死した骨細胞から放出されるダメージ関連分子パターン(DAMP)を感知し、それが破骨細胞の分化を誘導し、骨量減少の引き金となることを明らかにした。破骨細胞は、in vitro および in vivo で壊死性骨細胞に曝露した際に、強力な Mincle の発現を示した。また、破骨細胞の活性化は ITAM に基づくカルシウムシグナル伝達経路を介して破骨細胞形成を誘導し、破骨細胞の代謝を酸化的リン酸化へとシフトさせていることが、RNA 配列の解析と代謝解析から明らかになった。生体内で Mincle を欠損させると、骨細胞死誘導後の破骨細胞の活性化を抑制し、骨折修復を改善し、炎症を介した骨量減少を抑制することが明らかになった。さらに、骨壊死を起こした患者では、骨細胞が死滅する骨格部位で Mincle が高発現し、破骨細胞の活性と相関していた。これらのデータは、骨細胞が死滅した際に破骨細胞の活性化と骨量減少を起こしうる、新しい DAMP を介したプロセスであることを示している。

2020 年 9 月 16 日 吉田明弘 抄読

Gut microorganisms act together to exacerbate inflammation in spinal cords.

Eiji Miyauchi, Seok-Won Kim, Wataru Suda, Masami Kawasumi, Satoshi Onawa, Naoko Taguchi-Atarashi, Hidetoshi Morita, Todd D Taylor, Masahira Hattori, Hiroshi Ohno.

Nature. 585: 102-106, 2020

腸内細菌どうしは協調して脊髄の炎症を悪化させる。

これまでのエビデンスで、腸内微生物が多発性硬化症を含む自己免疫疾患に病原的な役割を果たすことが示されている。実験的自己免疫性脳脊髄炎(多発性硬化症の動物モデル)の研究ならびにヒトの研究は、腸内微生物が多発性硬化症の発症または重症度に関係するとしている。しかし、腸内微生物が脊髄などの腸管外組織の炎症に作用する機序は不明である。ここでは、腸の微生物からの 2 つの異なるシグナルが、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)に特異的に応答する小腸の自己反応性 T 細胞を協調的に活性化することを示す。マウスにおける実験的自己免疫性脳脊髄炎の誘発後、MOG 特異的 CD4 + T 細胞が小腸で見られる。小腸からの微生物で感染した無菌マウスを用いた実験は、エリユシペロトリクス科で新しく分離された株がアジュバントと同様に作用してヘルパーT17 細胞の応答を増強することを示した。小腸内容物のショットガンシーケンスにより、MOG を模倣する可能性のあるペプチドを保有する *Lactobacillus reuteri* の株が明らかになった。これらの 2 つの菌株で感染させたマウスは、無菌または単一感染マウスの症状よりも重篤な実験的自己免疫性脳脊髄炎の症状を示した。これらのデータは、これらの微生物の存在から生じる相乗効果が多発性硬化症の病原性において考慮すべきであり、これらの微生物のさらなる研究が本疾患の予防戦略につながる可能性がある。

2020 年 9 月 16 日 平賀徹 抄読

Single-cell lineage tracing unveils a role for TCF15 in haematopoiesis.

Rodriguez-Fraticelli AE, Weinreb C, Wang SW, Migueles RP, Jankovic M, Usart M, Klein AM, Lowell S, Camargo FD.

Nature. 583: 585-589, 2020

単一細胞の系統追跡は造血における TCF15 の役割を明らかにする

骨髄移植療法は、造血幹細胞(HSC)の生涯にわたる再生能力に依存している。HSC はクローンレベルで複雑なさまざまな再生行動を示すが、この多様性の根底にあるメカニズムは不明である。単一細胞 RNA シーケンスの最近の進歩により、HSC 間の転写の違いが明らかになり、それらの機能的異質性についての考えられる説明が提供されている。ただし、シーケンスアッセイの破壊的な性質により、幹細胞の状態と機能を同時に観察することはできない。この課題を解決するために、表現可能なレンチウイルスバーコードを実装した。これにより、骨髄の長期的な再構成中に、単一の成人 HSC とそのクローンの軌跡から系統とトランスクリプトームを同時に分析できるようになった。異なる挙動を示すクローン間の差次的遺伝子発現の分析により、機能的な長期再増殖 HSC を特徴付ける固有の分子シグネチャが明らかになった。in vivo CRISPR スクリーニングを通じて、このシグネチャを調べたところ、転写因子 TCF15 が必要であり、HSC の静止と長期的な自己複製を促進するのに十分であることが分かった。生体内において Tcf15 発現は、真の多能性 HSC の最も原始的なサブセットをラベルする。結論として、私たちの研究は、機能性幹細胞の不均一性に関連するクローン固有の分子プログラムを解明し、自己再生 HSC 状態の維持のメカニズムを特定する。

2020 年 9 月 23 日 上原俊介 抄読

Coupled scRNA-Seq and Intracellular Protein Activity Reveal an Immunosuppressive Role of TREM2 in Cancer.

Katzenelenbogen Y, Sheban F, Yalin A, Yofe I, Svetlichnyy D, Jaitin DA, Bornstein C, Moshe A, Keren-Shaul H, Cohen M, Wang SY, Li B, David E, Salame TM, Weiner A, Amit I.

Cell. 182:872, 2020

Single cell RNA-Sequence (scRNA-Seq)と細胞内タンパク質活性の連結は、癌における TREM2 の免疫抑制的役割を明らかにする

細胞の機能と活動は、シグナル伝達、エピジェネティック、転写、及び代謝経路の統合を通じて制御される。ここでは、単一細胞 RNA シーケンス(scRNA-seq)と細胞内タンパク質活性の超並列記録のための統合技術である INs-seq を紹介する。免疫シグナル伝達、転写因子の組み合わせ、及び代謝活性という異なる細胞内シグネチャー(符号)をプロファイリングすることにより、新しい免疫サブセットを発見するための INs-seq の幅広い有用性を示す。腫瘍モデル内のアルギナーゼ 1(抑制活性の代謝免疫シグネチャー)発現細胞の包括的なマッピングは、新規 Arg1⁺ Trem2⁺調節骨髄性(Mreg)細胞を発見し、マーカー、代謝活性、及びこれらの細胞に関連する経路を同定する。マウスにおける Trem2 の遺伝的除去は、腫瘍内 Mreg 細胞の蓄積を阻害し、機能不全の CD8⁺ T 細胞の著しい減少と、腫瘍増殖の低下をもたらす。この研究は、統合された転写および細胞内マップを解明するための広く適用可能な技術として INs-seq を確立し、腫瘍内の骨髄抑制細胞の分子シグネチャーを同定する。

2020年9月30日 小出雅則 抄読

Runt-related transcription factor 1 is required for murine osteoblast differentiation and bone formation

Tang J, Xie J2, Chen W, Tang C, Wu J, Wang Y, Zhou X-H, Zhou H-D, and Li Y-P

J. Biol. Chem. 33: 11669–11681, 2020

Runx1はマウスの骨芽細胞の分化と骨形成に必要である

骨芽細胞の分化を調査する長年の研究にもかかわらず、転写因子が骨芽細胞の成熟、骨形成、および骨の恒常性を調節するメカニズムはまだ不明である。Runt-related transcription factor 1 (Runx1) は、骨芽細胞前駆細胞、前骨芽細胞、および成熟骨芽細胞で発現することが報告されている。しかし、骨芽細胞の成熟と骨形成における RUNX1 の正確な機能は不明である。著者らは、骨形成における RUNX1 の機能を研究するために、骨芽細胞前駆細胞および分化中の軟骨細胞特異的 Runx1 特異的ノックアウト (KO) マウスモデルを評価した。骨芽細胞前駆細胞 osterix-Cre (Osx-Cre) における Runx1 欠損および軟骨細胞の分化は、Runx1f/f および Osx-Cre マウスと比較して、Runx1f/fOsx-Cre マウスの長骨および頭蓋骨の骨粗鬆症表現型および骨密度の低下をもたらした。RUNX1cKO の軟骨細胞は、成長板における SRY-box transcription factor 9 (SOX9)、Indian hedgehog signaling molecule (IHH)、Patched (PTC)、およびサイクリン D1 の発現を低下させ、オステオカルシン (OCN)、OSX、activating transcription factor 4 (ATF4) および RUNX2 の活性化を低下させた。ChIP アッセイとプロモーター活性マッピングにより、RUNX1 が Runx2 遺伝子プロモーターと直接結合し、Runx2 の発現をアップレギュレートすることを明らかにした。さらに、ChIP データは、RUNX1 が Ocn プロモーターと関連している。結論として、RUNX1 は Runx2 と複数の骨特異的遺伝子の発現をアップレギュレートし、海綿骨と皮質骨の両方の骨形成と恒常性に不可欠な役割を果たす。Runx1 活性を刺激することは、骨粗鬆症などのいくつかの骨疾患を管理するための治療アプローチに役立つ可能性があることを提案している。

2020 年 9 月 30 日 堀部 寛治 抄読

Role of PTH1R Signaling in Prx1+ Mesenchymal Progenitors during Eruption

C Cui, R Bi, W Liu, S Guan, P Li, D Song, R Xu, L Zheng, Q Yuan, X Zhou, Y Fan.

J Dent Res. 99: 1296-1305, 2020

歯の萌出時における Prx1 陽性間葉系前駆細胞での PTH1R signal の役割。

歯の萌出は、歯の隣接組織との厳格な相互作用を必要とする複雑なプロセスである。歯の萌出においては、骨のリモデリングが重要な役割を果たしていることが明らかにされている。副甲状腺ホルモン 1 受容体 (PTH1R) 遺伝子の変異は、骨のリモデリング障害と関連して、原発性萌出不全 (primary failure of eruption: PFE) が生じることが示唆されている。最近の研究により、間葉系前駆細胞における PTH1R シグナルの機能が明らかとなってきたが、歯の萌出における間葉系幹細胞の PTH1R の機能については、まだ十分に解明されていない。筆者らは、歯萌出時の Prx1+前駆細胞の PTH1R の具体的な役割を調べた。その結果、切歯周辺の歯槽骨骨髓、臼歯の根尖、切歯の歯小囊や歯髓に存在する間葉系幹細胞で Prx1 が発現していることがわかった。Prx1 陽性細胞特異的に PTH1R を欠失させたマウスでは、下顎切歯と臼歯の萌出が阻害された。マイクロ CT 撮影、組織形態学、分子生物学的解析の結果、変異マウスでは歯槽骨の形成が著しく低下し、PTH1R 欠損細胞では骨形成を調節する主要な因子の遺伝子発現が低下していることが明らかになった。さらに、Prx1Cre;PTH1R^{fl/fl} マウスから採取した口腔顔面骨髓由来間葉系幹細胞 (orofacial bone-marrow-derived mesenchymal stem cells: OMSC) を培養することで、OMSC の Pth1r signal の欠失が骨形成分化を阻害していることが示唆された。しかし、骨吸収は PTH1R の欠失でも影響を受けず、Prx1Cre;PTH1R^{fl/fl} マウスで観察された歯槽骨量の減少は主に骨形成の障害によるものであることがわかった。さらに、変異マウスの切歯では歯根膜の配列が不規則になり、ペリオスチンの発現も低下していたことから、PTH1R を欠損させると歯根膜細胞の分化に異常が発生することが示唆された。以上のことから、歯の萌出期における歯槽骨形成や歯根膜の形成には、Prx1+前駆細胞における PTH1R シグナルが重要な役割を果たしていることが示唆された。これらの結果は、歯の萌出や PFE における PTH1R シグナルの生理的・病理的機能を理解する上で重要である。

2020 年 10 月 7 日 中道裕子 抄読

A single-cell transcriptomic landscape of primate arterial aging

WeiQi Zhang, Shu Zhang, Pengze Yan, Jie Ren, Moshi Song, Jingyi Li, Jinghui Lei, Huize Pan, Si Wang, Xibo Ma, Shuai Ma, Hongyu Li, Fei Sun, Haifeng Wan, Wei Li, Piu Chan, Qi Zhou, Guang-Hui Liu, Fuchou Tang, Jing Qu

Nat Commun. 11: 2202, 2020

霊長類の動脈における加齢変化を単一細胞トランスクリプトームの全景で見渡す

老化が血管の細胞構成および分子構成にどのように影響し、心血管疾患に寄与するかについての私たちの理解はまだ限られている。著者らは、若い4-6歳（ヒトの14~21歳に相当）と老齢の18~21歳（ヒトの63~74歳に相当）のカニクイザルの大動脈弓と冠状動脈について単一細胞トランスクリプトームを調べている。彼らのデータは、大動脈弓と冠状動脈それぞれについて特異的な分子シングネチャーを定義し、大動脈と冠状動脈の血管系を区別する8つのマーカー（大動脈弓内皮細胞特異的-IL13RA2, WIF1; 冠状動脈内皮細胞特異的-CLD5, PTGS1; 大動脈弓平滑筋細胞特異的-Periostin; 冠状動脈平滑筋細胞特異的-Desmin, SORBS2, ACTC1）を同定した。若年と老齢で発現レベルが異なった遺伝子上流の制御配列についてのin silico ネットワーク分析は、血管の老化を制御する6つのマスター転写因子候補を浮かび上がらせた。このネットワーク分析は、老化に伴いカニクイザル血管細胞の6つのサブタイプにおいて発現が低下するマスター制御遺伝子として、長寿関連転写因子であるFOXO3Aの存在を際立たせた。ヒト血管内皮細胞におけるゲノム編集技術TALENIによるFOXO3Aの遺伝子欠損は、老化したカニクイザル動脈で観察された主な機能低下型の表現型を再現し、老化に伴うFOXO3Aの発現喪失が動脈内皮の老化の主要な推進力であることを証明した。本研究は、霊長類の動脈老化の根底にある原理を理解するための重要なリソースを提供し、加齢に伴う血管障害の未来の治療に、重要な手がかりを提供するであろう。

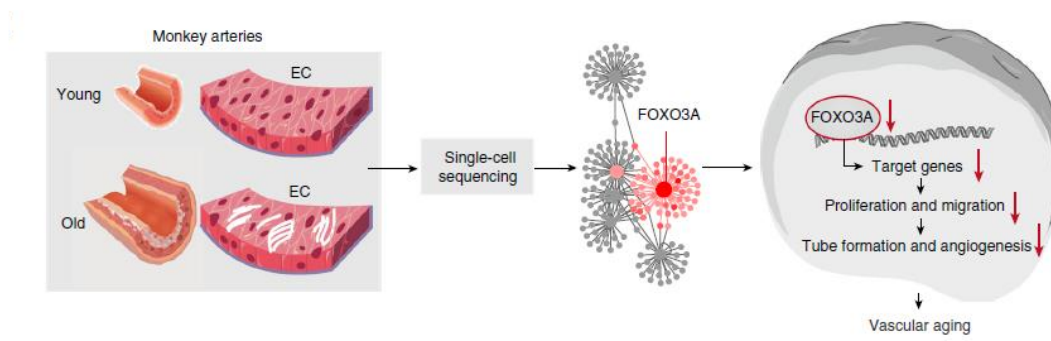


図 霊長類血管の老化制御因子FOXO3Aの発見とその作用機構モデル

2020 年 10 月 14 日 三好智博 抄読

Patrolling Alveolar Macrophages Conceal Bacteria from the Immune System to Maintain Homeostasis

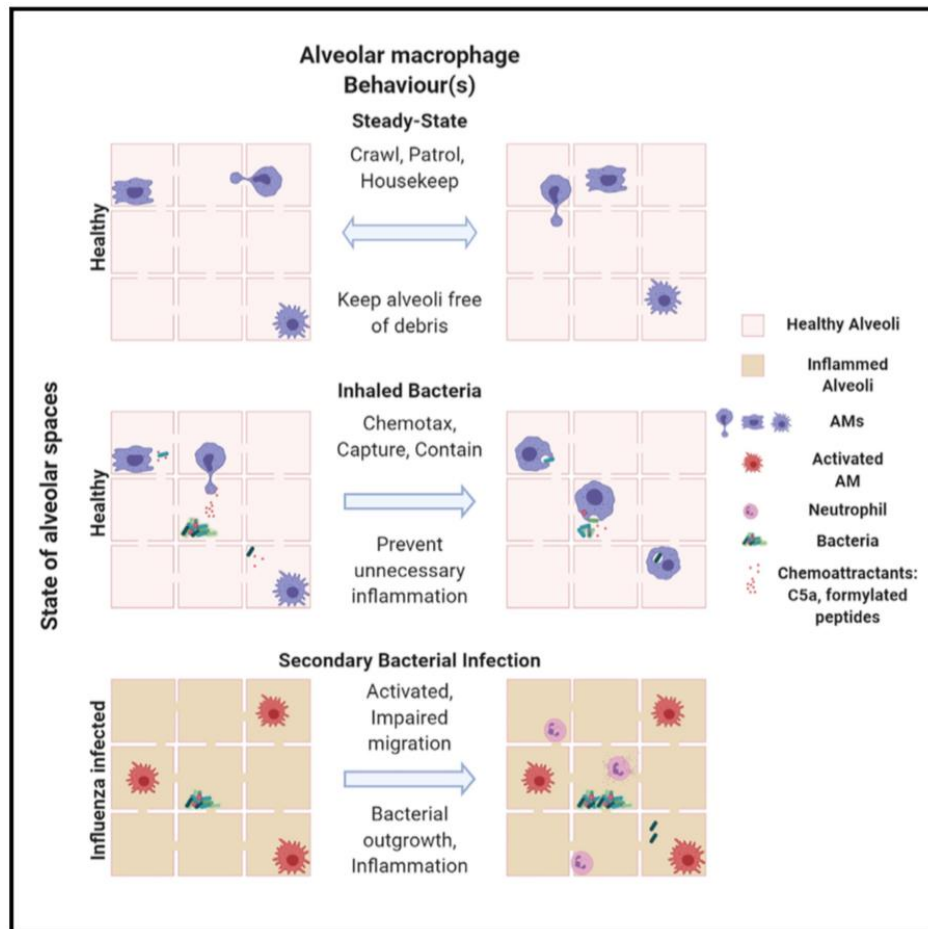
Arpan Sharma Neupane, Michelle Willson, Andrew Krzysztof Chojnacki, Fernanda Vargas E Silva Castanheira, Christopher Morehouse, Agostina Carestia, Ashley Elaine Keller, Moritz Peiseler, Antonio DiGiandomenico, Margaret Mary Kelly, Matthias Amrein, Craig Jenne, Ajitha Thanabalasuriar, Paul Kubes

Cell. 183: 110-125, 2020

肺胞マクロファージの巡回は、恒常性維持のために免疫系から細菌を隠す

人は呼吸によって、細菌を含む空気を毎日 10000 リットル以上吸い込んでいるが、通常肺は、炎症と病原体がない状態に保たれている。呼吸で吸入された細菌は、大部分は上気道と誘導気道を通して、ろ過されるが、ろ過できなかった病原体は肺胞にまで到達する。肺胞マクロファージは、すべての肺胞に存在するわけではない。このマクロファージが存在しない肺胞における免疫反応は、まだ明らかになっていない。

筆者らは、肺胞 *invivo* リアルタイム生体内イメージング法の開発により、肺胞マクロファージが肺胞孔を利用して肺胞間を移動することを明らかにした。これらの肺胞マクロファージは、肺に吸入された病原体を感知し、走化性を高め、高効率に貪食し、好中球反応が起こらないようにする。肺胞マクロファージは、走化性を損なうと、好中球の過剰な動員が誘発され、炎症反応が起こる。また、インフルエンザウイルス感染は、II 型インターフェロンを介した肺胞マクロファージの運動性を低下させ、細菌の感染を大幅に増加させた。



2020年10月14日 中村浩彰 抄読

G-protein coupled receptor Gpr115 (Adgrf4) is required for enamel mineralization mediated by ameloblasts

Chiba Y, Yoshizaki K, Saito K, Ikeuchi T, Iwamoto T, Rhodes C, Nakamura T, de Vega S, Morell RJ, Boger ET, Martin D, Hino R, Inuzuka H, Bleck CKE, Yamada A, Yamada Y and Fukumoto S

J Biol Chem. 295: 15328-15341, 2020

Gタンパク質共役型受容体Gpr115はエナメル芽細胞によるエナメル質石灰化に必要である

人体で最も硬い組織であるエナメル質は、歯原性上皮由来であるエナメル芽細胞により形成される。エナメル質の石灰化は、成熟期エナメル芽細胞のイオン輸送と pH バランスにより厳密に制御されて進行し、この過程が阻害されるとエナメル質の石灰化不全が生じる。G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は、G タンパク質を活性化することにより、細胞外シグナルを細胞内に伝達するトランスデューサーとして機能する。組織特異的 GPCR は器官・組織発生に重要な役割を担っているが、歯の発生過程における関与は不明である。

本論文では Gpr115 (Adgrf4) がエナメル芽細胞に発現することを見出し、Gpr115 欠損 (Gpr115-KO) マウスではエナメル質の石灰化が阻害されていることを報告している。生後7日齢臼歯歯胚を用いた RNA-seq 解析では、エナメルタンパク質やプロテアーゼの発現には差はみられなかった。一方、イオン輸送に関連する遺伝子発現には差がみられ、特に Gpr115-KO マウスでは炭酸脱水酵素6 (Car6) が低下していたことから、エナメル質成熟過程における pH ホメオスタシスが乱れて、石灰化不全を呈するのではないかと推測している。さらに、歯原性上皮細胞株 CLDE (Cervical Loop-Derived Dental Epithelial cell) を用いた in vitro 解析により、Gpr115 の調節下で Car6 発現が誘導されること、Gpr115 のノックダウンにより石灰化が抑制されること、この現象は Car6 の過剰発現によりレスキューできることも示している。

以上のことから、Gpr115 はエナメル芽細胞における Car6 発現の調節を介してエナメル質の石灰化に重要な役割を果たしていると結論づけている。しかしながら、Gpr115-KO のエナメル質石灰化不全は重度でないことから、他の GPCR が代償的に働く可能性も考察されている。

2020 年 10 月 21 日 山下照仁 抄読

Agrin induces long-term osteochondral regeneration by supporting repair morphogenesis.

Eldridge SE, Barawi A, Wang H, Roelofs AJ, Kaneva M, Guan Z, Lydon H, Thomas BL, Thorup AS, Fernandez BF, Caxaria S, Strachan D, Ali A, Shanmuganathan K, Pitzalis C, Whiteford JR, Henson F, McCaskie AW, De Bari C, Dell'Accio F.

Sci Transl Med. 12: eaax9086, 2020

アグリンは修復期形態形成をサポートすることにより長期的な骨軟骨再生を誘導する

変形性関節症に至る軟骨の損失は、治療しえない障害の最も一般的な原因である。それゆえ、軟骨再生は医学的に重要な課題である。我々は、アグリンが強力な軟骨増殖因子であることを報告する。アグリンをマウスの関節内に単回投与することにより、クリティカルサイズの骨軟骨欠損部における再生が長期にわたって誘導され、組織構造と骨軟骨界面が回復した。アグリンは、関節間帯に常駐する前駆細胞を損傷部位に誘引し、CREB の活性化と β -カテニンの下流にある通常の WNT シグナルの抑制に同時に行なう。更に、軟骨幹細胞マーカー GDF5 の発現と関節軟骨への分化を誘導し、安定した関節軟骨を形成した。また、羊において、アグリン含有コラーゲンゲルは骨と軟骨の再生を長期間持続させ、運動量の増加を促進した。これらの結果は、関節表面再生へのアグリンの応用を支持するものである。

2020 年 10 月 21 日 何 治鋒 抄読

Activation of Skeletal Stem and Progenitor Cells for Bone Regeneration Is Driven by PDGFR β Signaling

Anna-Marei Bo`hm, Naomi Dirckx, Robert J. Tower, ..., Thierry Voet, Matthias Van Hul, Christa Maes

Developmental Cell. 51, 236–254, 2019

骨再生において、PDGFR β シグナリングによって骨格幹細胞と前駆細胞が活性化される

骨の修復と再生は、骨形成能のある骨格幹細胞と前駆細胞(SSPC)の活性化と動員に大きく依存する。しかし、SSPC の起源と誘導因子、移動は、ほとんど未解明のままである。胎児における Osterix(Osx)発現細胞のバルクおよび単一細胞トランスクリプトームプロファイリングと、それに続く系統マッピング、細胞追跡、および細胞特異的遺伝子変異マウスの解析を通じて、骨修復中の SSPC の増殖、移動、および血管向性の重要な機能メディエーターとして PDGF-PDGFR β シグナル伝達を特定した。我々のデータは、胎児または出生後早期に発生するものを含む Osx 発現履歴によってマークされた細胞は、後の成体で急性骨格損傷を修復するために必要なすべての分化した子孫細胞を生じることができる SSPC であることと、SSPC は機能的な PDGFR β を発現することを示した。MMP-9 と VCAM-1 は PDGF-PDGFR β の下流に関与する。我々の結果は、骨格系におけるかなりの細胞のダイナミズムを明らかにし、骨修復のための SSPC の活性化と動員には機能的な PDGFR β シグナル伝達が必要であることを示した。

2020 年 10 月 28 日 吉田明弘 抄読

The gut microbiome switches mutant p53 from tumor-suppressive to oncogenic.

Eliran Kadosh, Irit Snir-Alkalay, Avanthika Venkatachalam, Shahaf May, Audrey Lasry, Ela Elyada, Adar Zinger, Maya Shaham, Gitit Vaalani, Marco Mernberger, Thorsten Stiewe, Eli Pikarsky, Moshe Oren, Yinon Ben-Neriah

Nature. 586: 133-138, 2020

腸内細菌は変異型 p53 の腫瘍抑制性の機能を発癌性にする。

p53 の腫瘍抑制機能を不活性化し、しばしば発癌性の機能獲得能を与える p53 の体細胞変異は、癌では一般的である。ここでは、*Csnk1a1* 欠失または *Apc^{Min}* 変異によって引き起こされる WNT 駆動腸癌のマウスモデルにおける *Trp53* (マウスの p53 をコードする遺伝子) のホットスポット機能獲得型変異の影響を解析した。これらのモデルの癌は、p53 の喪失によって促進されることが知られている。p53 の変異型は、腸のさまざまな部分で対照的な効果があることがわかった。遠位腸では、変異型 p53 が予想される発癌効果を示した。しかし、近位腸および腫瘍オルガノイドでは顕著な腫瘍抑制効果を示した。腫瘍抑制モードでは、変異型 p53 は、*Csnk1a1* 欠損マウスと *Apc^{Min} / +* マウスの異形成と腫瘍形成を排除し、これらのマウスに由来する腫瘍オルガノイドの正常な成長と分化を促進した。これらでは、変異型 p53 は、腫瘍形成の阻害において野生型 p53 よりも効果的だった。機構的には、変異型 p53 の腫瘍抑制効果は、クロマチンへの TCF4 の結合を妨げることにより、WNT 経路の破壊によって促進された。特に、この腫瘍抑制効果は腸内細菌叢によって完全に阻害された。さらに、腸内細菌叢に由来する単一の代謝物である没食子酸は、微生物叢の効果全体を再現することができる。腸を滅菌した p53 変異マウスと p53 変異オルガノイドに没食子酸を添加すると、TCF4 とクロマチンの相互作用と WNT の過剰活性化が回復し、オルガノイドと腸全体に悪性の表現型が付与された。我々の研究は、癌の突然変異の実質的な可塑性を実証し、その機能的結果を決定する上での微小環境の役割を強調している。

2020 年 10 月 28 日 平賀徹 抄読

Warmth Prevents Bone Loss Through the Gut Microbiota.

Chevalier C, Kieser S, Çolakoğlu M, Hadadi N, Brun J, Rigo D, Suárez-Zamorano N, Spiljar M, Fabbiano S, Busse B, Ivanišević J, Macpherson A, Bonnet N, Trajkovski M.

Cell Metab. 32: 575-590, 2020

暖かさは腸内細菌を介して骨量減少を予防する

骨粗鬆症は最も一般的な代謝性骨疾患であり、骨量の減少と微細構造の劣化を特徴とする。本研究では、暖かさへの露出(34C)は、骨梁の体積、接続密度、および幅を増加させることにより、卵巣切除によって誘発される骨量減少を防ぎ、成体の雌および若い雄のマウスの生体力学的骨強度を改善することを示す。暖かさに適応した微生物叢の移植は、暖かさによって誘発される骨の影響の表現型をコピーする。暖かさと暖かさに適応した微生物移植の両方が、卵巣摘出によって誘発された脛骨のトランスクリプトーム変化を元に戻し、外骨膜の骨形成を増加させる。メタゲノミクス/メタボロミクス解析の組合せにより、暖かさが細菌のポリアミン合成を促進し、in vivo での総ポリアミンレベルが高くなることを示す。スペルミンとスペルミンの補給は骨の強度を高めるが、生体内でポリアミンの合成を阻害すると、骨に対する有益な暖かさの効果が制限される。我々のデータは、骨粗鬆症の潜在的な治療オプションとしての温かさへの曝露を示唆する一方で、骨疾患におけるその利点のメカニズムの枠組みを提供する。

2020 年 11 月 4 日 上原俊介 抄読

A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart.

Nicolás-Ávila JA, Lechuga-Vieco AV, Esteban-Martínez L, Sánchez-Díaz M, Díaz-García E, Santiago DJ, Rubio-Ponce A, Li JL, Balachander A, Quintana JA, Martínez-de-Mena R, Castejón-Vega B, Pun-García A, Través PG, Bonzón-Kulichenko E, García-Marqués F, Cussó L, A-González N, González-Guerra A, Roche-Molina M, Martín-Salamanca S, Crainiciuc G, Guzmán G, Larrazabal J, Herrero-Galán E, Alegre-Cebollada J, Lemke G, Rothlin CV, Jimenez-Borreguero LJ, Reyes G, Castrillo A, Desco M, Muñoz-Cánoves P, Ibáñez B, Torres M, Ng LG, Priori SG, Bueno H, Vázquez J, Cordero MD, Bernal JA, Enríquez JA, Hidalgo A.

Cell. 183: 94, 2020

マクロファージのネットワークは心臓におけるミトコンドリアの恒常性を支持する

心筋細胞は、鼓動する心臓の激しい機械的ストレスと代謝要求にさらされる。寿命が長く、ほとんど更新されないこれらの細胞が、それ自体で恒常性を維持することができるかどうかは不明である。健康な心筋内に常在するマクロファージを分析し、心筋細胞に由来するミトコンドリアなどの物質を積極的に取り込むことを見出した。心筋細胞は、心臓に対するストレスで強化された心筋細胞のオートファジー機構によって駆動されるプロセスを通じて、神経エキソソームを連想させる専用の膜粒子で機能不全のミトコンドリアおよび他の物質（筋節など）を排出した。心臓マクロファージの枯渇または食作用受容体 MERTK の欠損は、心筋組織からのミトコンドリアの除去の不全、インフラマソームの活性化、オートファジーの抑制、心筋細胞における異常なミトコンドリアの蓄積、代謝変化、および心室機能不全をもたらした。したがって、我々は、本研究により、代謝の安定性と臓器機能を維持するために不適切な物質（細胞小器官）の転送を可能にするマウスの心臓の免疫-実質細胞ペアを同定した。

2020 年 11 月 11 日 堀部 寛治 抄読

Dental cell type atlas reveals stem and differentiated cell types in mouse and human teeth

Jan Krivanek, Ruslan A Soldatov, Maria Eleni Kastriti, Tatiana Chontorotzea, Anna Nele Herdina, Julian Petersen, Bara Szarowska, Marie Landova, Veronika Kovar Matejova, Lydie Izakovicova Holla, Ulrike Kuchler, Ivana Vidovic Zdrilic, Anushree Vijaykumar, Anamaria Balic, Pauline Marangoni, Ophir D Klein, Vitor C M Neves, Val Yianni, Paul T Sharpe, Tibor Harkany, Brian D Metscher, Marc Bajénoff, Mina Mina, Kaj Fried, Peter V Kharchenko, Igor Adameyko.

Nat Commun. 11: 4816, 2020.

マウスとヒトの歯での幹細胞と分化細胞を図譜した Dental cell type atlas

歯の成長のメカニズムとそれに関わる細胞の種類を理解することは、歯の再建や治療に不可欠である。そこで我々は、マウスとヒトの歯の成長期と非成長期の細胞構成を調べた。その結果、生涯継続的に萌出し続けるマウスの切歯の根尖部歯髄では、これまであまり知られていなかった複雑な細胞構成をしていることが明らかになった。

このモデルでは、歯髄細胞の2つの主要な枝と多様な上皮サブタイプの協調的な拡大を支えている上皮と間葉の区画に存在する stem cell、progenitor cell、differentiated cell の細胞集団に依存する。さらに、ヒトとマウスの歯を比較すると、組織の不均一性には類似点と相違点の両方が見られ、成長期と非成長期での特殊性が浮き彫りになった。また、マウスとヒトの歯は大まかなレベルでは似ているものの、分子的な違いや種特異的な細胞サブタイプが見られ、進化的な分岐の可能性を示唆している。以上、成長と分化に焦点を当てたヒトとマウスの歯のアトラスを紹介しました。

2020年11月11日 小出雅則 抄読

Identification of Fibroblast Activation Protein as an Osteogenic Suppressor and Anti-osteoporosis Drug Target

Wei H, Xu Y, Wang Y, Xu L, Mo C, Li L, Shen B, Sun Y, Cheng P, Yang L, Pang Y, Qin A, Cao Y, Morrison SJ, and Rui Yue R

Cell Reports. 33: 108252, 2020

骨形成抑制剤および抗骨粗鬆症薬の標的としての線維芽細胞活性化タンパク質の同定

スクレロスチンなどの骨形成抑制剤は、骨格の発達と再生を調節するだけでなく、抗骨粗鬆症薬の標的としても機能します。ただし、骨形成を支配する分子メカニズムの理解が十分でないため、使用可能な抑制薬は少ない。著者らは、骨成長因子オステオレクチンによって阻害されるセリンプロテアーゼである fibroblast activation protein (Fap) が骨形成抑制因子であることを示した。Fap の遺伝子欠失は、加齢した四肢の海綿骨の喪失を大幅に改善した。Fap の薬理的阻害は、標準的な Wnt および NF- κ B 経路を特異的に調節することにより、野生型マウスの骨形成を有意に促進し、骨吸収を阻害します。Fap の薬理的阻害は、骨芽細胞の分化を促進し、破骨細胞の分化を阻害し、卵巣切除マウスの骨粗鬆症を大幅に軽減させる。ゼブラフィッシュのエピスタシス分析は、オステオレクチンが Fap の内因性阻害剤として機能し、椎骨の石灰化を促進することを示す。従って、Fap は重要な骨形成抑制因子であり、骨粗鬆症を治療するための潜在的な創薬ターゲットであることが示された。

2020 年 11 月 18 日 中道裕子 抄読

RYK-mediated filopodial pathfinding facilitates midgut elongation

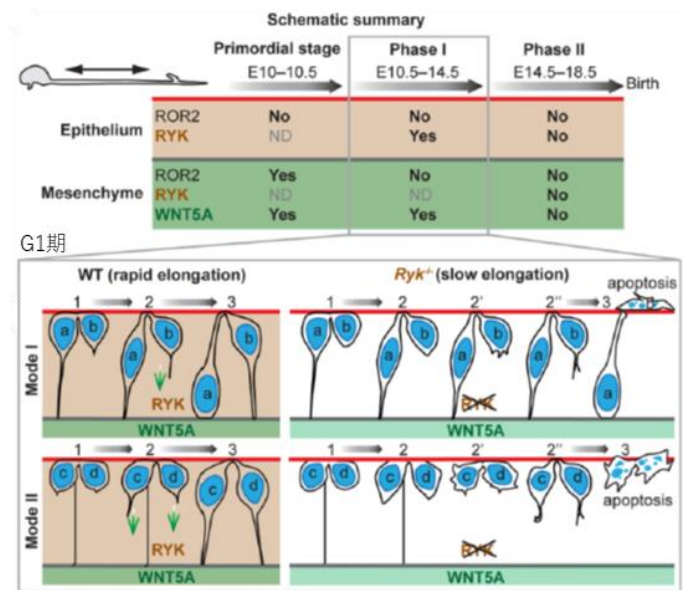
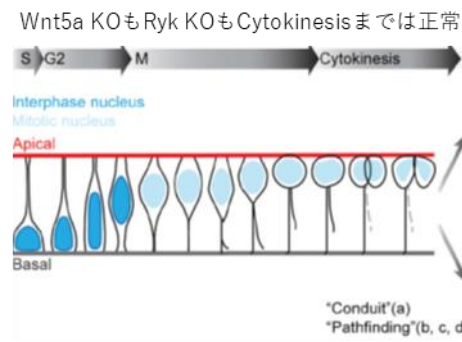
Wang S, Roy JP, Tomlinson AJ, Wang EB, Tsai YH, Cameron L, Underwood J, Spence JR, Walton KD, Stacker SA, Gumucio DL, Lechler T.

Development. 147: dev195388, 2020

Rykを介した糸状仮足のpath finding行動は、中腸(midgut)の伸長を促す

10.5-14.5日マウス胚において、活発な細胞増殖は中腸(midgut--将来の小腸全部と大腸の一部)上皮管の急速な伸長を促進する。この時期の中腸上皮管は偽重層(pseudostratified)構造をとり、上皮細胞の核は基底面の近くにおいてDNAを合成した後、頂端方向へ移動して分裂する。有糸分裂後、娘細胞の大部分は基底側へ向かう長い糸状仮足突起を伸ばすことで新規のpathを作り、娘細胞核がそれに沿って基底側に戻れるようにする。周囲の間葉系細胞から分泌されるWNT5Aは、この上皮細胞のpath finding行動を調整するガイダンスの合図として働くが、このシグナルが上皮細胞にどのように受信されるかについては明らかでない。本論文で著者らは、2つの既知のWNT5A受容体、ROR2とRYKについて調べた。上皮におけるROR2は中腸の伸長に必要でないことが分かった。しかし、Rykの欠損はWnt5a欠損の表現型をコピーし、有糸分裂後のpath findingを混乱させ、アポトーシスへと導いた。これらの結果は、リガンド-受容体ペアのWNT5A-RYKが糸状仮足のpath findingを先導するナビゲーションシステムとして機能することを明らかにした。糸状仮足のpath findingは、中腸の急速伸長を駆動する絶え間ない細胞周期進行のために、決定的に重要な過程である。

図 Ryk遺伝子欠損マウスで認めら



れた上皮細胞における分裂後Path findingの障害

2020 年 11 月 25 日 三好智博 抄読

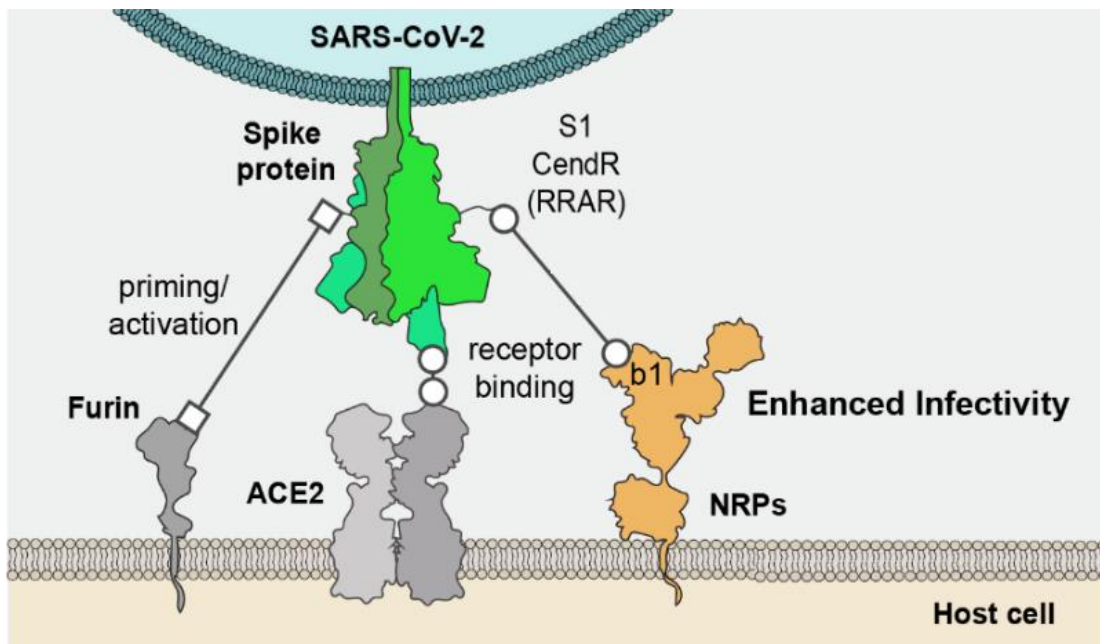
Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity

Ludovico Cantuti-Castelvetri, Ravi Ojha, Liliana D. Pedro, Minou Djannatian, Jonas Franz, Suvi Kuivanen, Franziska van der Meer, Katri Kallio, Tugberk Kaya, Maria Anastasina, Teemu Smura, Lev Levanov, Leonora Szirovicza, Allan Tobi, Hannimari Kallio-Kokko, Pamela Österlund, Merja Joensuu, Frédéric A. Meunier, Sarah J. Butcher, Martin Sebastian Winkler, Brit Mollenhauer, Ari Helenius, Ozgun Gokce, Tambet Teesalu, Jussi Hepojoki, Olli Vapalahti, Christine Stadelmann, Giuseppe Balistreri, Mikael Simons

Science. 370: 856-860, 2020

ニューロピリン 1 は、SARS-CoV-2 の細胞侵入と感染性を促進する

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症は、COVID-19 と呼ばれる重症急性肺疾患に関連するパンデミックを現在世界中で引き起こしています。SARS-CoV-2 スパイク(S)タンパク質には、Furin (タンパク質分解酵素) 切断認識部位[RRAR^S]が存在する。しかし、この配列は 2003 年に発生した SARS-CoV には存在しない。このスパイクタンパク質のアミノ酸配列の違いが、新型コロナウイルスの世界的な感染拡大に関与している可能性がある。Furin (タンパク質分解酵素) による RRAR^S の切断により、保存された C 末端モチーフ RXXR-OH がタンパク質表面に露出する。この保存された C 末端配列は、細胞表面のニューロピリン受容体に結合して活性化することが知られています。この論文では、宿主細胞表面の NRP1 受容体に、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の Furin によって切断された C 末端モチーフが結合することにより、ウイルスの侵入・感染力増大に関連することを明らかにした。



2020年11月25日 中村浩彰 抄読

The junctional epithelium is maintained by a stem cell population

Yuan X, Chen J, Grauer JA, Xu Q, Van Brunt LA and Helms JA

Journal of Dental Research. 100: 209–216, 2021

付着上皮は固有の幹細胞により維持される

付着上皮は歯のエナメル質とヘミデスモゾームで接着して、口腔微生物の侵入を防御するバリアとして機能する。本論文は、Edu 投与後の DNA パルスチェイス解析、細胞系譜解析 (lineage tracing) により、付着上皮には Wnt 応答性の固有の幹細胞 (stem cells) が存在することを明らかにしたものである。

まず、著者らは Edu 投与により付着上皮はターンオーバーが速い上皮であることを確認した。細胞増殖を阻害する 5-フルオロウラシル (5-Fu) を投与すると、付着上皮は維持されず、その直下の歯根膜、歯槽骨破壊を惹起した。一方、Axin2^{CreERT2/+};R26R^{mTmG/+} マウスを用いた lineage tracing により付着上皮には Wnt 応答性の fast-cycling stem cells と slow-cycling stem cells が存在すること、これらの幹細胞に由来する GFP(+) 細胞によりマウスの付着上皮は、少なくとも 1.4 年維持されることがわかった。Axin2^{CreERT2/+};R26R^{mTmG/+} マウスに 5-Fu を投与し、投与中止後の付着上皮の再生過程を観察したところ、slow-cycling stem cells に由来する細胞により付着上皮は再生され、歯周組織破壊も改善することがわかった。

本論文は、歯周病の予防、治療に対しても多くの示唆を与える知見であり、付着上皮の臨床的意義について再認識する必要があると思われる。

2020 年 12 月 2 日 松井龍一、小林泰浩 抄読

Obesity-Associated Hypermetabolism and Accelerated Senescence of Bone Marrow Stromal Stem Cells Suggest a Potential Mechanism for Bone Fragility.

Michaela Tencerova, Morten Frost,^{1,2} Florence Figeac, Tina Kamilla Nielsen, Dalia Ali, Jens-Jacob Lindegaard Lauterlein, Thomas Levin Andersen, Anders Kristian Haakonsson, Alexander Rauch, Jonna Skov Madsen, Charlotte Ejersted, Kurt Højlund, and Moustapha Kassem

Cell Reports. 27, 2050–2062, 2019

骨髄間質幹細胞の肥満関連代謝亢進と老化促進は骨脆弱性の潜在的機序を示唆する

肥満は脆弱性骨折のリスク増加と関連している。ただし、細胞メカニズムは不明である。RNA シーケンスと細胞分析を組み合わせた翻訳アプローチを使用して、BMI に基づいて細身、太りすぎ、および肥満のグループに分けられた 54 人の男性の骨髄間質幹細胞 (BM-MSC) を調べた。痩身から得られた BM-MSC と比較して、肥満 BM-MSC は、関与する脂肪細胞前駆体への分子表現型のシフトおよび解糖およびオキシドレダクターゼ活性に関与する代謝遺伝子の発現の増加を示した。興味深いことに、BM-MSC 培養において末梢脂肪組織由来間質細胞 (AT-MSC) の一対のサンプルと比較して、肥満 BM-MSC のインスリンシグナル伝達は増強され、インスリン受容体陽性 (IR +) およびレプチン受容体陽性 (LEPR +) 細胞の量が増加した。それらの過剰活性化代謝状態は加速老化表現型を伴っていた。我々のデータは、BM-MSC の代謝老化の促進をもたらすインスリンシグナル伝達の増強によって引き起こされる肥満における骨の脆弱性についてのもっともらしい説明を提供する。

2020 年 12 月 2 日 山下照仁 抄読

Loss of Adenylyl Cyclase 6 in Leptin Receptor-Expressing Stromal Cells Attenuates Loading-Induced Endosteal Bone Formation.

Riffault M, Johnson GP, Owen MM, Javaheri B, Pitsillides AA, Hoey DA.

JBMR Plus. 4: e10408, 2020

レプチン受容体を発現する間質細胞において、アデニルシクラーゼ 6 を欠損すると、力学的負荷による骨内膜骨形成が抑制される

骨髄の間質/幹細胞は、加齢とともに骨芽細胞の骨形成細胞プールを補充し、骨量と修復を維持する休止期の細胞集団である。インビトロでの間質/幹細胞の分化と生体内での骨形成の強力なメディエーターは物理的負荷であるが、負荷による骨形成がこれらの間質/幹細胞の分化を必要としているかどうかはまだ明らかではない。そこで本研究では、レプチン受容体（LepR）を用いて骨髄間質細胞が生体内での骨形成にどのように寄与しているかを明らかにした。12 週齢の *Lepr-cre;tdTomato* マウスの脛骨に、11N のピーク荷重を 40 サイクル、隔日で 2 週間にわたり圧縮負荷をかけた。組織学的解析の結果、*Lepr-cre;tdTomato* 陽性細胞は周産期に血管周囲に発生し、骨細胞の一部が骨細胞形成を受ける前に骨表面にライニング細胞や骨芽細胞として存在することが明らかになった。骨髄内の *Lepr-cre;tdTomato* 陽性間質細胞は、年齢とともにその量が増加するが、脛骨における圧縮負荷後では増加しない。機械的負荷は骨量と骨形成パラメータの増加を誘導するが、*Lepr-cre;tdTomato* 陽性の骨芽細胞や骨細胞の増加を誘導しない。*LepR* 細胞におけるアデニルシクラーゼ-6（AC6）がこの力学的適応応答に寄与しているかどうかを調べるために、*Lepr-cre;tdTomato* マウスをさらに *AC6-fl/fl* マウスと交配させ、*LepR* 陽性細胞の子孫特異的 AC6 ノックアウトを作製した。これらの *Lepr-cre;tdTomato;AC6-fl/fl* マウスは、脛骨への圧縮負荷に対する応答が減衰しており、負荷が誘導する骨内膜骨表面の骨形成応答が欠損していることが特徴である。以上の結果から、*Lepr-cre;tdTomato* 陽性細胞が短期的な骨の力学的適応に寄与していることが明らかになった。

2020 年 12 月 9 日 吉田明弘 抄読

Commensal-driven immune zonation of the liver promotes host defence

Anita Gola, Michael G Dorrington, Emily Speranza, Claudia Sala, Rochelle M Shih, Andrea J Radtke, Harikesh S Wong, Antonio P Baptista, Jonathan M Hernandez, Gastone Castellani, Iain D C Fraser, Ronald N Germain

Nature. 589, 131–136, 2021

常在菌により引き起こされる免疫細胞の領域化は宿主防御を促進する。

肝臓は、腸から移動する病原体から保護するために免疫細胞の多様な配列を使用して、腸の門脈血管系を大循環に接続する。肝小葉では、血液は門脈周囲小葉領域に位置する門脈トライアドから分かれた類洞ネットワークを介して中心静脈に流れる。この非対称性にもかかわらず、肝臓に存在する免疫細胞は、小葉全体に広く分散していると考えられている。これは、免疫細胞が空間的に偏った位置を取り、効果的な宿主防御を促進するリンパ器官とは異なる。ここでは、定量的マルチプレックスイメージング、トランスクリプトミクス、感染によるアッセイ、および数学的モデリングを使用して、肝臓における免疫細胞の局在と宿主保護との関係を再評価した。我々は、骨髄性およびリンパ性の常在免疫細胞が門脈周囲領域の周りに集中していることを発見した。この非対称的な局在化は発達の制御されなかったが、肝類洞内皮細胞の共生細菌によって誘導された持続的な MYD88 依存性シグナル伝達に起因し、ケモカイン勾配の形成に関与する細胞周囲マトリックスの組成を調節する。In vivo 実験およびモデリングは、この免疫空間分極が、全身性細菌播種からの保護において均一な分布よりも効率的であることを示した。同時に、これらのデータは、肝類洞内皮細胞がマイクロバイオーームを感知し、免疫細胞の局在を積極的に調整して、宿主の防御を最適化することを明らかにしている。

2020 年 12 月 9 日 平賀徹 抄読

Warmth Prevents Bone Loss Through the Gut Microbiota.

Zou W, Rohatgi N, Brestoff JR, Li Y, Barve RA, Tycksen E, Kim Y, Silva MJ, Teitelbaum SL.

Cell Metab. 32: 801-813, 2020

成体マウスの脂肪細胞の除去は大量の骨増加を誘発する

脂肪細胞は骨量を制御するが、メカニズムは不明である。骨の細胞に対する出生後の脂肪細胞除去の効果を調査するために、誘導性霊長類ジフテリア毒素受容体（DTR）を発現するマウスをアディポネクチン（ADQ）-Cre を保有するマウスと交配させた。DTR の活性化により、これらの DTR^{ADQ} マウスの末梢脂肪細胞と骨髄脂肪細胞が排除される。DTR の活性化から 4 日以内に、DTR^{ADQ} マウスの全身の骨量は、刺激された骨形成のために増加し始め、DTR 治療後 10~14 日までに 1,000% 増大した。この脂肪細胞除去を介した骨量の増加は、上皮成長因子（EGF）受容体の同時シグナルに関連する、阻害分子除去後の骨形成タンパク質（BMP）受容体の活性化を反映していた。DTR^{ADQ} 誘発性骨硬化症は、末梢脂肪細胞の切除によるものではなく、骨髄 ADQ 発現細胞の排除を反映していると思われる。したがって、短期間の EGF 受容体活性化を伴う BMP 受容体阻害剤を標的とするアナボリック薬は、病的な骨量減少を予防または逆転させるために骨量を大幅に増加させる手段である可能性がある。

2020 年 12 月 16 日 上原俊介 抄読

Co-option of Neutrophil Fates by Tissue Environments.

Ballesteros I, Rubio-Ponce A, Genua M, Lusito E, Kwok I, Fernández-Calvo G, Khoiratty TE, van Grinsven E, González-Hernández S, Nicolás-Ávila JÁ, Vicanolo T, Maccataio A, Benguría A, Li JL, Adrover JM, Aroca-Crevillen A, Quintana JA, Martín-Salamanca S, Mayo F, Ascher S, Barbiera G, Soehnlein O, Gunzer M, Ginhoux F, Sánchez-Cabo F, Nistal-Villán E, Schulz C, Dopazo A, Reinhardt C, Udalova IA, Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A.

Cell. 183:1282, 2020

組織環境による好中球の運命の選択

短命で純粋に防御的な白血球と古典的に考えられている好中球は、刺激に対する迅速で可塑的な応答においてユニークである。この可塑性の振る舞いは、炎症や癌の間の可変的で拮抗的な機能の基礎となる可能性があるが、健康な組織に入るときの好中球の特性の全貌は探索されていない。好中球の運命を追跡するための新しいモデルを用いて、複数の組織にわたって、短いが可変の寿命を有することを発見した。受容体、転写、およびクロマチンのアクセス可能性のランドスケープの分析を通じて、さまざまな好中球の状態を同定し、血管修復や造血恒常性などの非典型的な機能を帰属する。したがって、好中球の枯渇は、幼少期の血管新生、遺伝毒性傷害及びウイルス感染への対応を傷害し、放射線照射後の造血回復を損なった。好中球は標的組織でこれらの特性を獲得した。このプロセスは、肺では、CXCL12 が豊富な領域で発生し、CXCR4 に依存していた。我々の結果は、組織がそれらの生理学的要求をサポートするプログラムを誘導するための除去の過程で好中球を採用することを明らかにしている。

2021 年 1 月 13 日 堀部 寛治 抄読

Dynamic polarization shifting from M1 to M2 macrophages in reduced osteonecrosis of the jaw-like lesions by cessation of anti-RANKL antibody in mice

Saki Tamaki, Shinichiro Kuroshima, Hiroki Hayano, Kazunori Nakajima, Hiroe Kakehashi, Akira Ishisaki, Takashi Sawase.

Bone. 141:115560.,2020.

抗 RANKL 抗体投与中止によるマウスの顎骨壊死様病変の緩和におけるマクロファージの M1 から M2 への極性の変化

デノスマブ関連顎骨壊死 (Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: DRONJ) は、主に抗 RANKL 抗体を投与されたがん患者に発症し、口腔内の健康に関連する QOL を低下させる。しかし、DRONJ の正確な発生メカニズムや、決定的な治療戦略はまだわかっていない。筆者らは、デノスマブがタンパク質ベースの抗体薬であることから、デノスマブの投与中止が DRONJ を治癒・改善するという仮説を立てた。しかし、臨床でのデノスマブの中止は避けるべきである。本研究の目的は、1) 化学療法／抗 RANKL 抗体 (mAb) 併用療法下での抜歯により誘発される DRONJ 様病変の治癒／改善マウスモデルを作成すること、2) DRONJ 様病変のマウスと DRONJ 様病変が改善／治癒されたマウス、それぞれの抜歯窩の組織学的・免疫組織学的解析を行い比較する。実験は、8 週齢の雌の C57B/6J マウスに、化学療法薬 (シクロホスファミド: CY) と mAb 併用療法 (CY/mAb) を投与し、抜歯を行った。CY/mAb を投与したマウスでは、抜歯後 2 週間および 4 週間で持続的な開放創が確認された。本実験では、抜歯後 3 週目の抜歯窩治癒障害を CY/mAb 関連 ONJ 様病変と診断した。mAb を 2 週間中止したところ、部分的な骨性創傷治癒が誘導され、抜歯窩の軟部組織でも創傷治癒が有意に改善された。CY/mAb 併用療法による血管形成の低下と正常なリンパ管形成は、mAb の中止しても変化しなかった。しかし、2 週間の mAb 中止により、CD38+F4/80+ M1 マクロファージおよび CD163+F4/80+ M2 マクロファージの数が有意に増加し、抜歯窩の結合組織における M2/M1 比が有意に上昇した。mAb のマクロファージに対する直接的な影響は、in vivo および in vitro とともに認められなかった。したがって、開発された CY/mAb 関連 ONJ 様病変の治癒・改善モデルは、ヒトにおける DRONJ の組織学的・免疫組織学的解析の有用なツールである。DRONJ の創傷治癒には、血管新生やリンパ管新生ではなく、mAb の中止によって誘発される M1 マクロファージから M2 マクロファージへの動的な極性の移行が重要な役割を果たしている可能性がある。

2021年1月13日 小出雅則 抄読

Stepwise cell fate decision pathways during osteoclastogenesis at single-cell resolution

Tsukasaka M, Huynh NC, Okamoto K, Muro R, Terashima A, Kurikawa Y, Komatsu N, Pluemsakunthai W, Nitta T, Abe T, Kiyonari H, Okamura T, Sakai M, Matsukawa T, Matsumoto M, Kobayashi Y, Penninger JM, Takayanagi H.

Nat Metab. 2:1382-1390, 2020

単細胞分解能での破骨細胞形成における段階的な細胞運命決定経路

破骨細胞は骨吸収細胞であり、骨代謝や病的条件下で生ずる骨喪失において中心的な役割を果たす。出生後の生体では、造血幹細胞由来の前駆細胞は、M-CSF と RANKL の受容体活性化因子による刺激に応答して破骨細胞が誘導される。両方とも、骨芽細胞や骨細胞などの破骨細胞形成を支持する細胞によって産生される。しかし、破骨細胞の分化過程の細胞運命の決定経路の正確で詳細なメカニズムは不明である。著者らは、in vitro のマウス破骨細胞の運命決定過程で発生する段階的なイベントを説明し、破骨細胞形成過程における 7,228 の転写プロファイリングを示した。単一細胞転写データセットに基づいて、破骨細胞前駆細胞は一時的に CD11c を発現し、特に CD11c 発現細胞における RANK 欠損が in vivo と vitro で破骨細胞形成を阻害することを示した。さらに、破骨細胞の最終分化を引き起こす分子スイッチとして低酸素応答や糖新生、HSC 維持、癌転移の様々な生物学的プロセスに関与する転写共役因子である Cbp/p300-interacting transactivator with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 2 (Cited2) を同定した。In vivo で破骨細胞前駆細胞特異的に Cited2 欠損させると破骨細胞数が有意に減少した。Cited2 の作用機序は、破骨細胞の最終分化に不可欠な細胞周期停止を誘導することにより、破骨細胞形成を促進する可能性が考えられる。この研究より、破骨細胞分化過程の詳細な分子ロードマップを提供された。

2021 年 1 月 20 日 中道裕子 抄読

Wnt-inducible Lrp6-APEX2 interacting proteins identify ESCRT machinery and Trk-fused gene as components of the Wnt signaling pathway

Colozza G, Jami-Alahmadi Y, Dsouza A, Tejeda-Muñoz N, Albrecht LV, Sosa EA, Wohlschlegel JA, De Robertis EM.

Sci Rep. 10: 21555, 2020

Wnt 誘導性の Lrp6-APEX2 相互作用タンパク質解析は、ESCRT 装置と Trk-fused gene を Wnt シグナル伝達経路の構成要素として同定した

古典的 Wnt 経路は、 β -catenin シグナルを稼働させ、分化、増殖、タンパク質の安定性制御、マクロピノサイトーシス、リソソームにおける栄養素獲得など、細胞が行う多種多様な反応プロセスを連結するハブとして機能する。著者らは *Cell* 143: 113, 2010 において、多胞体 (MVB) による β -catenin 分解 complex の隔離が、古典的 Wnt シグナル伝達の持続に必須である、というモデルを提起した。本研究では、古典的 Wnt 受容体 Lrp6 の活性化に続くイベントを、APEX2 による近接ラベリングのアプローチを用いて調べた。まず、著者らは Wnt 共受容体 Lrp6 を酵素 APEX2 に融合した。この LRP6-APEX2 は、異なる Wnt 処理時間における Wnt シグナル伝達中に、LRP6 の近くに動員されたタンパク質をビオチン化してターゲットするために用いられた。Lrp6 近接ターゲットタンパク質は質量分析によって同定され、多くのエンドソームタンパク質が、Wnt3a 処理から 5 分以内に Lrp6 と相互作用することが明らかとなった。興味深いことに、細胞分泌経路を調節し、さらに甲状腺がんと肺がんで染色体再構成により他の遺伝子と高頻度で融合することが知られている Trk-fused gene (TFG) が、LRP6 近接タンパク画分に濃縮していた。細胞培養において、siRNA により TFG をノックダウン、または CRISPR/Cas9 で TFG をノックアウトすると Wnt/ β -catenin シグナル伝達が大幅に減少した。in vivo *Xenopus* システムを用いた実験で、TFG が内因性 Wnt 依存性の胚パターンニングに必要であることを示した。この結果は、多小胞エンドソーム装置と新規プレーヤー TFG が、Wnt シグナル伝達において重要な役割を果たしていることを示す。

2021 年 1 月 20 日 三好智博 抄読

SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo

Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH 3rd, Leist SR, Schäfer A, Nakajima N, Takahashi K, Lee RE, Mascenik TM, Graham R, Edwards CE, Tse LV, Okuda K, Markmann AJ, Bartelt L, de Silva A, Margolis DM, Boucher RC, Randell SH, Suzuki T, Gralinski LE, Kawaoka Y, Baric RS.

Science. 370: 1464-1468, 2020

SARS-CoV-2 D614G 変異体は ex vivo での効率的な複製と in vivo での感染を示す

世界的に蔓延している重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) 株は、614番目のアミノ酸の変異（アスパラギン酸からグリシンへの置換；D614G）に変異が存在することが知られている。しかし、この変異の病因と伝染性への影響は不明なままです。

本論文では、SARS-CoV-2のスライクタンパク質に D614Gの変異を持つウイルスの解析を行い、D614G変異がウイルスの増殖適応と動物間の感染伝播の高さに寄与することを示した。D614Gウイルスは、細胞への取込みが野生型ウイルスに比べて有意に速く、さらに野生型ウイルスと競合培養継代実験では、高い増殖適応性を示した。マウスやハムスターを用いた感染モデル実験では、呼吸器から分離されるウイルスの感染力価や病原性に、野生型ウイルスとの差はなかった。しかしながら、ハムスターを用いた飛沫感染伝播モデル実験では、D614Gウイルスは野生型に比べて短い時間で感染伝播が成立した。これらの結果は、D614Gウイルスが非常に短期間で元の野生型ウイルスを凌駕して感染拡大したことを説明するものである。

2021 年 1 月 27 日 中村浩彰 抄読

Stem cell contributions to cementoblast differentiation in healthy periodontal ligament and periodontitis

Zhao J, Faure L, Adameyko I and Sharpe PT

Stem Cells. 39: 92–102, 2021

歯根膜には生理的および病的状況においてセメント芽細胞に分化できる組織幹細胞が存在する

細菌感染や炎症により惹起された歯周組織破壊に対する再生治療の開発が求められている。セメント芽細胞により産生されるセメント質は、歯根膜線維を歯に結合させる重要な役割を担う石灰化組織である。したがって、歯周組織再生治療において歯根膜組織幹細胞からセメント芽細胞を分化させることは重要なファクターである。しかしながら、歯根膜に存在する組織幹細胞についてはほとんどわかっていない。著者らは、Axin2 creERT2; mTmG、CD90 cre; mTmG マウスを用いて、セメント芽細胞に分化できる歯根膜組織幹細胞について解析した。

歯根形成期においては、Axin2 (+) 血管周囲に存在する細胞と CD90 (+) 血管周皮細胞がセメント芽細胞に分化する。一方、歯根完成後には Axin2 (+) 細胞のみがセメント芽細胞に分化して歯周組織が維持され、生理的条件下では、CD90 (+) 細胞は静止状態にあることがわかった。さらに、軽度歯周病モデルのような病的条件下では、CD90 (+) 細胞が増殖してセメント芽細胞に分化することも証明している。

本論文は、歯根膜組織には Wnt 応答性 Axin2 (+) 血管周囲細胞と Wnt 非応答性 CD90 (+) 周皮細胞の 2 種類の組織幹細胞が存在し、生理的および病的条件下において歯周組織再生に拘わっていることを示唆している。歯根膜組織幹細胞を利用した細胞療法などの新規の治療法を構築する際に考慮に入れるべき論文であると思われる。

2021 年 1 月 27 日 山下照仁 抄読

Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders.

Johmura Y, Yamanaka T, Omori S, Wang TW, Sugiura Y, Matsumoto M, Suzuki N, Kumamoto S, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Takami T, Yamaguchi R, Shimizu E, Ikeda K, Okahashi N, Mikawa R, Suematsu M, Arita M, Sugimoto M, Nakayama KI, Furukawa Y, Imoto S, Nakanishi M.

Science. 371: 265-270, 2021

グルタミン代謝の阻害による **senolysis** は、加齢に伴う様々な障害を改善する
老化細胞の除去 (senolysis) は、加齢に伴う病態の改善に有益であることが提案されているが、そのような senolysis 活性の分子経路はまだ明らかにされていない。本研究は、ヒトの老化細胞の生存に不可欠な遺伝子としてグルタミナーゼ 1 (GLS1) を同定した。老化細胞の細胞内 pH は、リソソーム膜損傷により低下し、腎臓型グルタミナーゼ (KGA) の発現を誘導した。その結果、グルタミン代謝が促進し、アンモニア産生が誘導された。このアンモニア産生が細胞内の pH 低下を中和し、細胞の生存率を向上させた。また、KGA 依存性グルタミン代謝を阻害することで、老化細胞が特異的に除去され、様々な臓器において加齢に伴う機能障害が改善された。以上の結果は、老化細胞の生存がグルタミン代謝に依存していることを示唆しており、グルタミン代謝を阻害することは、生体内での老化細胞の除去を誘導するための有望な戦略であると考えられる。

2021 年 2 月 3 日 平賀徹 抄読

Vaginal Transmission of Cancer from Mothers with Cervical Cancer to Infants.

Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T, Motoi N, Kumamoto T, Nakajima M, Yonemori K, Noguchi E, Sunami K, Shiraishi K, Kakishima H, Yoshida H, Hishiki T, Kawakubo N, Kuroda T, Kiyokawa T, Yamada K, Yanaihara N, Takahashi K, Okamoto A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Manabe A, Ono K, Matsuoka M, Arai Y, Togashi Y, Shibata T, Nishikawa H, Aoki K, Yamamoto N, Kohno T, Ogawa C.

N Engl J Med. 384: 42-50, 2021

子宮頸がんの母親から児へのがんの経膈伝播

子宮頸部腫瘍の母子感染に起因する小児肺がんの 2 例（23 か月齢と 6 歳の少年）が、腫瘍と正常組織のペアサンプルのルーチンの次世代シーケンシング中に偶然に検出された。最初の子供におけるいくつかの病変の自然退縮および 2 番目の子供における腫瘍塊の遅い成長は、伝達された腫瘍に対する同種免疫応答の存在を示唆した。ニボルマブによる免疫チェックポイント阻害剤療法は、最初の子供に残っているすべての腫瘍の強い退行をもたらした。

2021 年 2 月 3 日 何 治鋒 抄読

Induced-Pluripotent-Stem-Cell-Derived Primitive Macrophages Provide a Platform for Modeling Tissue-Resident Macrophage Differentiation and Function

Kazuyuki Takata, Tatsuya Kozaki, Christopher Zhe Wei Lee, ..., Sonia Garel, Mahmoud A. Pouladi, Florent Ginhoux

Immunity. 47, 183–198, 2017

iPS 由来原始マクロファージは組織マクロファージの分化と機能の形成するプラットフォームをもたらす

組織マクロファージは、胚発生中に原始的な卵黄嚢(YS)マクロファージを生じさせる卵黄嚢(YS)前駆細胞から発生する。最近まで、さらなる研究のために十分な数の YS 由来マクロファージを単離または誘導することは不可能であったが、今日のデータは、人工多能性幹細胞(iPSC)が生体外で卵黄嚢造血を再現させるプロセスが可能であることを示している。iPSC 由来の原始マクロファージ(iMac)が、成長因子と臓器特異的な因子の助けを借りて、最終的に特殊なマクロファージに分化できるかどうかを検討した。ヒトまたはマウスの iMac を iPSC 由来のニューロンと共培養すると、ミクログリア様細胞への分化が促進された。さらに、マウス iMac は、脳への注射後、ミクログリアに、肺への生着後は機能的な肺胞マクロファージに分化した。最後に、家族性地中海熱の患者からの iPSC は、炎症誘発性の特徴を持つ iMac に分化し、疾患の表現型を模倣しました。iMac は、生物学的、病態生理学的、および治療的研究に使用できる組織に存在するマクロファージ前駆細胞の供給源となる。

2021 年 2 月 10 日 吉田明弘 抄読

Tetracycline Antibiotics Induce Host-Dependent Disease Tolerance to Infection

Henrique G Colaço , André Barros , Ana Neves-Costa , Elsa Seixas , Dora Pedroso , Tiago Velho , Katharina L Willmann , Pedro Faisca , Gerlinde Grabmann , Hyon-Seung Yi , Minhong Shong , Vladimir Benes , Sebastian Weis , Thomas Köcher , Luís F Moita

Immunity. 54:53-67, 2021

テトラサイクリン系抗菌薬は感染に対する宿主依存的疾患耐病性を誘導する。

あるクラスの抗生物質は、感染性病原体を制御する能力に基づいては厳密に説明することができない有益な効果を有することが知られている。ここでは、ミトリボソームを標的とするテトラサイクリン系抗生物質が、病原体の量に影響を与えることなく敗血症から保護することを報告する。メカニズム的に、タンパク質合成のミトコンドリア阻害が電子伝達系(ETC)を混乱させ、肺の組織損傷を減少させ、肝臓の脂肪酸酸化と糖質コルチコイド感受性を増加させることを発見した。タンパク質合成の重要なミトコンドリア成分である Crif1 の肝臓特異的な部分的欠失を使用して、マウスが敗血症から保護されていることを発見した。これは、フェンホルミンによる ETC の複合体 I の一過性阻害による観察結果である。同時に、我々はミトリボソーム標的抗生物質がそれらの抗菌活性を超えて有益であること、そして ETC 阻害につながるミトコンドリアタンパク質合成阻害が耐病性の誘導メカニズムであることを示す。

2021 年 2 月 10 日 上原俊介 抄読

Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes.

Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P, Zheng M, Sundaram B, Banoth B, Malireddi RKS, Schreiner P, Neale G, Vogel P, Webby R, Jonsson CB, Kanneganti TD.

Cell. 184:149, 2021

TNF- α と IFN- γ の相乗作用は、SARS-CoV-2 感染及びサイトカインショック症候群における炎症性細胞死、組織損傷、および死亡を引き起こす

COVID-19 は、炎症誘発性サイトカインの過剰産生と、患者の死亡率に関連する急性肺損傷を特徴とする。複数の炎症性サイトカインが SARS-CoV-2 感染中に自然免疫細胞によって産生されるが、TNF- α と IFN- γ の組み合わせのみが PANoptosis を特徴とする炎症性細胞死を誘発することを見出した。メカニズムとして、TNF- α と IFN- γ の同時処理は JAK/STAT/IRF1 経路を活性化し、一酸化窒素産生を誘導し、カスパーゼ-8/FADD を介した PANoptosis を促進した。TNF- α と IFN- γ は、COVID-19 の組織損傷と炎症を反映した致死的なサイトカインショックをマウスに引き起こし、PANoptosis の阻害は、この病状と死からマウスを保護した。さらに、TNF- α 及び IFN- γ に対する中和抗体での治療は、SARS-CoV-2 感染、敗血症、血球貪食症候群、およびサイトカインショックによる死亡からマウスを保護した。まとめると、我々の発見は、ここで特定されたサイトカイン媒介炎症性細胞死シグナル伝達経路を遮断して、組織の損傷/炎症を制限することにより、COVID-19 又は他の感染性及び自己炎症性疾患の患者に利益をもたらす可能性があることを示唆している。

2021 年 2 月 17 日 堀部 寛治 抄読

$\gamma\delta$ T Cells Are Essential for Orthodontic Tooth Movement

S Wald, A Leibowitz, Y Aizenbud, Y Saba, K Zubeidat, O Barel, N Koren, O Heyman, A Wilharm, I Sandrock, O Fleissig, Y Tal, I Prinz, D Aizenbud, S Chaushu, A H Hovav.

J Dent Res. 22034520984774, 2021

矯正時の歯の移動には $\gamma\delta$ T 細胞が不可欠である。

組織にかかる持続的なメカニカルストレスは、局所的に免疫を誘導することが知られている。口腔粘膜では、咀嚼力による生理的な負荷、あるいは歯列矯正による歯の移動 (orthodontic tooth movement: OTM) での外部刺激による機械的ストレスは、T 細胞による歯槽骨の吸収を引き起こす。歯の移動には CD4+ および CD8+ T 細胞が不可欠であると考えられていたが、CD4+、CD8+ T 細胞の減少は、歯の移動に影響がないことが報告されたことから、歯の移動時の圧迫側骨吸収での $\alpha\beta$ T 細胞の機能が疑問視されている。OTM における T 細胞の役割を明らかにするために、我々はまず、OTM 時に注目される組織である歯根膜 (periodontal ligament: PDL) に存在する白血球の特徴を調べ、隣接する歯肉と比較した。歯肉とは異なり、PDL の主要な白血球は単球と好中球である。これらの骨髄系細胞は、SPF マウスよりもレベルは低いものの、無菌マウスの PDL においても主要な白血球であった。T リンパ球は PDL よりも歯肉に多く存在していたが、どちらの組織でも、 $\gamma\delta$ T 細胞の相対的な割合が $\alpha\beta$ T 細胞よりも高かった。そこで私たちは、OTM における $\gamma\delta$ T 細胞の役割を調べた。PDL に存在する $\gamma\delta$ T 細胞は、主に V γ 6+ で、インターロイキン (IL)-17A を産生するが、インターフェロン- γ は産生しなかった。本研究では、 $\gamma\delta$ T 細胞を条件付きで除去できる Tcrd-GDL マウスを用いて、 $\gamma\delta$ T 細胞が存在しない場合には OTM が著しく低下することを明らかにした。さらに、 $\gamma\delta$ T 細胞が欠失すると、IL-17A の発現、単球や好中球のリクルート、破骨細胞誘導分子である receptor activator of nuclear factor- κ B ligand の発現が低下することが明らかになった。その結果、OTM 中の圧迫側における破骨細胞の数が減少した。以上のことから、歯列矯正の機械的な力を骨吸収に変換するためには、歯槽骨内で $\gamma\delta$ T 細胞の存在が不可欠であることが示唆された。

2021 年 2 月 24 日 中道裕子 抄読

GSK3 Inhibits Macropinocytosis and Lysosomal Activity through the Wnt Destruction Complex Machinery

Albrecht LV, Tejeda-Muñoz N, Bui MH, Cicchetto AC, Di Biagio D, Colozza G, Schmid E, Piccolo S, Christofk HR, De Robertis EM

Cell Rep. 32: 107973, 2020

GSK3 は、Wnt 分解複合体装置を介して、マクロピノサイトーシスとリソソーム活性を抑制する

De Robertis ラボでは、古典的 Wnt シグナル伝達がエンドサイトーシスの主要な調節因子であることを見出してきた。本論文では、Wnt が誘導するマクロピノサイトーシスが GSK3 と β -カテニン destruction complex を介して調節されていることを報告する。Tumor suppressor であり destruction complex の構成要素である Axin1 の機能喪失変異が、マクロピノサイトーシスの活性化をもたらすことを見出した。驚くべきことに、LiCl, CHIR99021, またはドミナントネガティブ GSK3 による GSK3 の阻害は、マクロピノサイトーシスを引き起こした。GSK3 阻害は、新規タンパク質合成とは独立して、酸性エンドリソソームの急速な増加を引き起こしていた。GSK3 阻害または Axin1 変異によるリソソーム活性の促進は、活性型カテプシン D, β -グルコシダーゼ活性、オボアルブミン分解が検出可能なライブイメージングトレーサーを用いて確認出来た。ここまでは、in vitro のがん細胞を用いた解析結果であるが、in vivo 実験であるアフリカツメガエル胚の胞胚腔 (blastula) への LiCl のマイクロインジェクションでも、LiCl によりデキストランのマクロピノサイトーシスが著しく増加することが見出された。GSK3 阻害によって誘導されるエンドリソソームによるタンパク質分解促進効果は、形質膜に存在する Na⁺/H⁺ exchanger 阻害剤 EIPA または PAK-1 キナーゼの阻害剤 IPA-3 によってマクロピノサイトーシスを阻害すると、ブロックされた。これは、Wnt が促進する膜輸送がリソソーム活性を促進することを示唆している。

2021年2月24日 小出雅則 抄読

Decreased blood vessel density and endothelial cell subset dynamics during ageing of the endocrine system

Chen J, Lippo L, Labella R, Tan SL, Marsden BD, Dustin ML, Ramasamy SK, Kusumbe AP

EMBO J. 40: e105242, 2021

内分泌系の加齢に伴う血管密度の減少と内皮細胞サブセットの動態の低下

ホルモン分泌内分泌系の加齢に伴う変化は、臓器機能障害と病状を引き起こす。しかし、内分泌組織の加齢細胞の生物学はよくわかっていない。著者らは、内分泌腺の内皮細胞(EC)と関連分子の加齢に伴う変化を理解するために3Dイメージングによる比較を行った。広範囲に及ぶマーカーのデータセットは、マウスとヒトの加齢に伴う、膵臓、精巣、甲状腺の血管周囲細胞ではなく、毛細血管と動脈の数の減少を示した。更に、膵臓における血管新生と β 細胞の増殖は、ECの明確な年齢依存性サブセットの変化が示された。このEC亜集団は膵臓 β 細胞をサポートするが、加齢により減少する。一方、ギャップ結合タンパク質であるGja1(connexin 43)は加齢に伴い発現が増加する。EC特異的Gja1欠損は、加齢した膵臓の β 細胞の増殖を回復させた。この結果は、血管への標的治療が加齢した内分泌組織機能を回復させる可能性を示した。この包括的なデータは、内分泌学、加齢、マトリックス、血管生物学の研究のために、1,000を超えるマルチカラーデータを提供している。

2021年3月3日 中村浩彰 抄読

The master developmental regulator Jab1/Cops5/Csn5 is essential for proper bone growth and survival in mice

Samsa WE, Mamidi MK, Hausman BS, Bashur LA, Greenfield EM and Zhou G

Bone. 143: 115733, 2021

Jab1/Cops5/Csn5は骨の正常な成長およびマウスの生存に必須である

Jab1 は Cops5/Csn5 と呼ばれ、COP9 Signalosome を構成するサブユニットの1つである。COP9 Signalosome は転写制御、ユビキチンリガーゼ活性を介してタンパク質安定性の調節、タンパク質リン酸化、タンパク質の細胞内局在制御など、多様な機能を発揮し、細胞周期、チェックポイント調節、シグナル伝達、細胞の生存、発生、発癌などに関与する。

著者らは骨芽細胞系細胞における Jab1 の役割を明らかにするために、Osx-cre; Jab1^{fl/fl} (Jab1 cKO) を作製し形態学的に解析した。Jab1 cKO マウスは出生時には異常はみられず、生後 6 日から低身長、低体重を示し、生後 21 日までにはすべてのマウスが死亡した。μCT 解析により、脛骨の長さは短く、石灰化不全領域がみられ、骨折の自然発症と仮骨形成が生じていた。また、海綿骨の骨梁は細く、皮質骨は厚いものの、多孔性を示した。さらに、骨芽細胞系細胞を用いた培養実験により、Jab1 の発現低下は、骨芽細胞への分化を抑制し、脂肪細胞への分化を促進することがわかった。このメカニズムを明らかにするためにレポーターアッセイを行ったところ、Jab1 発現低下は、TGF-β および BMP に対する応答性の低下を引き起こすことが明らかとなった。以上のことより、Jab1 は出生後の骨芽細胞の分化と骨の成長に必要であり、TGF-β、BMP シグナル伝達を調節して、骨芽細胞分化に重要な役割を担っているのではないかと結論づけている。一方、Jab1 cKO マウスは赤血球の減少を伴う貧血を発症しており、骨芽細胞系細胞が支持する造血機能に障害が生じてマウスが死亡するのではないかと推察している。

細胞分化は特異的なシグナル伝達により制御されているが、Jab1 のようなユビキタスな因子とも協調して、生体が維持されることを示唆する論文である。

2021 年 3 月 3 日 山下照仁 抄読

Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption.

McDonald MM, Khoo WH, Ng PY, Xiao Y, Zamerli J, Thatcher P, Kyaw W, Pathmanandavel K, Grootveld AK, Moran I, Butt D, Nguyen A, Warren S, Biro M, Butterfield NC, Guilfoyle SE, Komla-Ebri D, Dack MRG, Dewhurst HF, Logan JG, Li Y, Mohanty ST, Byrne N, Terry RL, Simic MK, Chai R, Quinn JMW, Youlten SE, Pettitt JA, Abi-Hanna D, Jain R, Weninger W, Lundberg M, Sun S, Ebetino FH, Timpson P, Lee WM, Baldock PA, Rogers MJ, Brink R, Williams GR, Bassett JHD, Kemp JP, Pavlos NJ, Croucher PI, Phan TG.

Cell. 184: 1330-1347, 2021

破骨細胞は、RANKL 刺激による骨吸収の際に、Osteomorph を介してリサイクルされる

破骨細胞は、単球/マクロファージ由来の前駆体が融合して形成された多核で大型の骨吸収細胞であり、骨吸収が完了するとアポトーシスを受けると考えられている。本研究では、RANKL 刺激を受けた破骨細胞が「Osteomorph」と呼ばれる娘細胞に分裂するという、アポトーシスとは異なる細胞運命を持っていることを、生体内イメージングによって明らかにした。RANKL を阻害すると、この細胞のリサイクルが阻害され、Osteomorph が蓄積することが明らかになった。シングルセル RNA 解析の結果、Osteomorph は破骨細胞やマクロファージと異なる遺伝子転写プロファイルを持ち、非正規の破骨細胞遺伝子を多数発現していることが明らかになった。これらの遺伝子のいくつかの欠損マウスの解析から、骨の構造的・機能的表現型に関連していることが分かった。さらに、Osteomorph で亢進している遺伝子群についてヒト相同遺伝子の変異は、単発性骨格障害を引き起こし、多遺伝性骨格形質の一つである骨密度と関連していた。以上より、破骨細胞は Osteomorph を介してリサイクルされており、骨吸収の調節に関与する細胞 Osteomorph は骨格疾患の治療の標的となりうる。

2021 年 3 月 10 日 吉田明弘 抄読

Infection trains the host for microbiota-enhanced resistance to pathogens

Apollo Stacy, Vinicius Andrade-Oliveira, John A McCulloch, Benedikt Hild, Ji Hoon Oh, P Juliana Perez-Chaparro, Choon K Sim, Ai Ing Lim, Verena M Link, Michel Enamorado, Giorgio Trinchieri, Julia A Segre, Barbara Rehermann, Yasmine Belkaid

Cell. 184: 615-627, 2021

感染は、病原体に対するマイクロバイオータ強化耐性のために宿主を訓練する。

微生物叢は、コロニー形成抵抗性として知られるプロセスで感染から宿主を保護する。感染自体がこの基本的なプロセスをどのように形成するかは、ほとんどわかっていない。本研究では、以前に感染したホストの腸内細菌叢が感染に対する耐性を強化することを示している。この長期的な機能的リモデリングは、胆汁酸代謝の変化に関連しており、スルホン酸タウリンを利用する細菌群の増大につながる。特に、外因性タウリンのみの供給は、このような微生物叢機能の変化を誘発し、耐性を高める。メカニズムとして、タウリンは、微生物による硫化物の生成を促進する。硫化物は呼吸の阻害剤であり、多くの病原体による宿主の侵入の鍵となる。そのため、硫化物の捕捉は、微生物叢の組成を混乱させ、病原体の侵入を促進する。同時に、感染によって引き起こされた宿主がタウリンを栄養素として微生物叢に栄養を与え、その後の感染に対する耐性を促進するプロセスを明らかにする。

2021 年 3 月 10 日 松井龍一、小林泰浩 抄読

OPG Production Matters Where It Happened

Masayuki Tsukasaki, Tatsuo Asano, Ryunosuke Muro, Nam Cong-Nhat Huynh, Noriko Komatsu, Kazuo Okamoto, Kenta Nakano, Tadashi Okamura, Takeshi Nitta, and Hiroshi Takayanagi

Cell Reports. 32: 108124, 2020

OPG 産生は発現した部位で重要となる

オステオプロテゲリン(OPG)は、破骨細胞、髄質胸腺上皮細胞(mTEC)、腸のマイクロフォールド細胞(M 細胞)などの骨および免疫系の組織特異的細胞の分化に不可欠な多機能サイトカインである RANKL の循環デコイ受容体である。

ただし、OPG が生産現場でのみ機能するのか、内分泌的に作用する他の組織に循環するのかは不明である。

ここでは、OPG フロックスマウスを生成することによって OPG の細胞源を探索し、循環 OPG ではなく、局所的に生成された OPG が骨と免疫の恒常性にとって重要であることを示す。

骨芽細胞における OPG の削除は、血清 OPG に影響を与えることなく重度の骨減少症を引き起こす。

局所的に産生された OPG を削除すると、正常な血清 OPG レベルを維持しながら、mTEC および M 細胞の数が増加する。

この研究は、OPG がその生成された組織内でその機能を制限することを示し、RANKL システムの局所調節の重要性を明らかにした。

2021 年 3 月 17 日 堀部 寛治 抄読

Functional regeneration and repair of tendons using biomimetic scaffolds loaded with recombinant periostin

Yu Wang, Shanshan Jin, Dan Luo, Danqing He, Chunyan Shi, Lisha Zhu, Bo Guan, Zixin Li, Ting Zhang, Yanheng Zhou, Cun-Yu Wang, Yan Liu.

Nat Commun. 12:1293, 2021

Recombinant-Periostin を添加した生体模倣型スキャフォールドの移植による、腱の修復と機能的再生。

腱の損傷は、身体の安定性と可動性のバランスを崩し、機能低下や障害の原因となる。機能的な腱を再生することは、臨床上の課題である。我々は、腱の発生過程における転写プロファイリングを行い、細胞外マトリックス関連タンパク質である Periostin (Postn) が、腱の幹細胞／前駆細胞 (tendon stem/progenitor cell: TSPC) の機能維持に寄与し、腱の再生を促進することを明らかにした。我々は、Recombinant-Periostin (rPOSTN) が、TSPCs の増殖と幹細胞化を促進し、in vitro で TSPCs の腱形成能を維持することを示した。また、rPOSTN は、in vitro での長期培養において、TSPCs の機能低下を防ぐことができることもわかった。生体内での腱形成のために、我々は TSPC の腱形成を促進するため、腱のコラーゲン線維の走行を模倣した平行配列コラーゲンで構築されたスキャフォールドを作製した。ラットのアキレス腱を外科的手法により欠損させた実験モデルを用いた。rPOSTN を添加したスキャフォールド移植群は、内因性の TSPC のリクルートを促進し、健常時と類似した組織化されたコラーゲン繊維による腱の再生・修復を行うことを実証した。さらに、新たに再生された腱は、良好な機械的特性とラットの運動機能回復を示した。

2021 年 3 月 17 日 三好智博 抄読

Dissecting the contribution of host genetics and the microbiome in complex behaviors

Buffington SA, Dooling SW, Sgritta M, Noecker C, Murillo OD, Felice DF, Turnbaugh PJ, Costa-Mattioli M.

Cell. 184: 1-17, 2021

複雑な行動における宿主遺伝子とマイクロバイオームの寄与の分析

多くの神経障害の症状は、遺伝的変異によって、脳の発達と機能に影響を与え、引き起こされると考えられている。ただし、別の重要な変動源である腸内細菌叢も特定の行動に影響を与える可能性があります。従って、宿主の遺伝的変異、マイクロバイオーム、および複雑な行動との関連性を解明することが必要です。

筆者らは、異なる不適応行動が、神経発達障害のCtnap2欠損マウスモデルのマイクロバイオームと宿主遺伝子によって相互依存的に調節されていることを発見しました。Ctnap2欠損マウスの多動性表現型は宿主の遺伝的要因によって引き起こされますが、社会的行動の表現型は腸内細菌叢によって引き起こされる。さらに、特定の微生物介入は、テトラヒドロビオプテリン合成経路の代謝物のアップレギュレーションによって、Ctnap2欠損マウスの社会性欠如を回復した。

異常行動が、宿主の遺伝的要因と微生物的要因によって生じるという本論文の発見は、今後の神経障害の治療方法を変える可能性がある。

2021 年 3 月 31 日 平賀徹 抄読

Plasma cells promote osteoclastogenesis and periarticular bone loss in autoimmune arthritis

Komatsu N, Win S, Yan M, Huynh NC, Sawa S, Tsukasaki M, Terashima A, Pluemsakunthai W, Kollias G, Nakashima T, Takayanagi H.

J Clin Invest. 131: e143060, 2021

形質細胞は自己免疫性関節炎における破骨細胞形成と関節周囲の骨量減少を促進する

関節リウマチ(RA)では、破骨細胞の骨吸収が関節周囲および全身の骨量減少と同様に構造的関節損傷を引き起こす。関節周囲の骨量減少は、RA の最も初期の指標の 1 つであり、多くの場合、ほとんど未知のメカニズムを介して臨床症状の発症に先行する。滑膜線維芽細胞が発現する RANKL によって誘発される過剰な破骨細胞形成は関節びらんを引き起こすが、さまざまなタイプの骨損傷におけるリンパ球によって発現される RANKL の役割は未だ解明されていない。関節炎のマウスの骨髄では、RANKL を発現する形質細胞の数の増加が見られ、in vitro で破骨細胞形成誘導能力を示した。B 系統細胞における RANKL の遺伝的除去は、自己免疫性関節炎において、関節周囲の骨量減少の改善をもたらしたが、関節のびらんや全身性の骨量減少を改善しなかった。また、我々は関節炎誘発性 DBA/1J バックグラウンドでのコラーゲン誘発関節炎の関節侵食に対する滑膜線維芽細胞 RANKL の重要な寄与についての決定的な証拠を示した。この研究は、関節炎の関節周囲の骨量減少における形質細胞 RANKL の重要性を強調し、自己免疫によって誘発される骨病変の初期症状に対する推定機構を提供する。

2021 年 3 月 31 日 山下照仁 抄読

A mechanosensitive peri-arteriolar niche for osteogenesis and lymphopoiesis.

Shen B, Tasdogan A, Ubellacker JM, Zhang J, Nosyreva ED, Du L, Murphy MM, Hu S, Yi Y, Kara N, Liu X, Guela S, Jia Y, Ramesh V, Embree C, Mitchell EC, Zhao YC, Ju LA, Hu Z, Crane GM, Zhao Z, Syeda R, Morrison SJ.

Nature. 591:438-444, 2021

細動脈周囲の機械的感受性の高いニッチは、骨形成とリンパ組織形成を支持する

レプチン受容体 (LEPR) を発現する成人骨髄中の間質細胞は、幹細胞因子 (SCF) を含む成長因子の重要な供給源であり、造血幹細胞や初期前駆細胞の維持に重要な役割を果たしている。LEPR 陽性細胞は、骨格幹細胞、骨形成および脂肪形成それぞれの前駆細胞を含むヘテロな細胞集団であるが、これらのサブセットを区別したり、その機能を比較したりするためのマーカーはほとんどなかった。本研究では、骨形成成長因子であるオステオレクチンの発現の有無によって、細動脈周囲の LEPR 陽性細胞が骨形成を受ける準備をしているのか、それとも脂肪形成を受ける準備をしている (骨形成の可能性も保持している) 細動脈周囲の LEPR 陽性細胞なのか、これらを区別できること示した。細動脈周囲の LEPR 陽性 ostelectin 陽性の二重陽性細胞は、急速に分裂する短命の骨原性前駆細胞であり、骨折後に増加し、加齢とともに減少する。成体の ostelectin 陽性細胞において Scf 遺伝子を欠失させると、造血幹細胞や大半の前駆細胞の維持には影響しないが、共通リンパ系前駆細胞 (CLP) が枯渇する。その結果、リンパ球生成、細菌除去、急性細菌感染後の生存などが損なわれる。さらに、細動脈周囲のオステオレクチン陽性細胞の維持には、機械的刺激が必要であることが以下の実験でわかった。自発的に回し車で運動したマウスでは、細動脈周囲の ostelectin 陽性細胞と CLP 細胞の割合が増加し、一方で、後肢非荷重マウスモデルではこれらが減少することがわかった。ostelectin 陽性細胞から機械感受性イオンチャネル PIEZO1 を欠失させると、ostelectin 陽性細胞と CLP 細胞が減少した。以上の結果は、骨髄における骨形成とリンパ球生成のための細動脈周囲のニッチが、機械的刺激によって維持され、加齢に伴って減少することを示している。