

2017年10月4日—11月15日

1. Science 357: 1156-1160, 2017

腫瘍の化学療法剤ゲムシタビンへの耐性誘導における腫瘍内細菌の潜在的役割

2. Sci Rep 7: 3979, 2017

皮膚アレルギーにおけるナノ物質の免疫調整効果

3. Nat Med. 2017 Aug 21. doi: 10.1038/nm.4385. [Epub ahead of print]

細胞老化を標的とすることは、マウスの加齢に伴う骨量減少を防ぐ

4. Blood 129:3452-3464, 2017

骨細胞特異的タンパク質であるスクレロステインの阻害は、多発性骨髄腫における骨量および骨折への抵抗性を増加させる

5. Cell 170:1224-1233, 2017

CRISPR-Cas9 の広域スペクトル阻害剤

6. Nat Cell Biol 19:1061-1070, 2017

細胞質クロマチン断片は cGAS を介した自然免疫感知によって細胞老化を惹き起こす

7. Proc Natl Acad Sci U S A E6297, 2017

神経因性疼痛および炎症性疼痛の治療のための小胞性 ATP 分泌阻害剤の同定

8. Science 358:359-365, 2017

口腔内細菌の腸への異所性定着は TH1 細胞を誘導し、炎症を促進する

9. Nat Commun 2017 Jun 19;8:15889

DOT1L は軟骨の恒常性を保護し変形性関節症を予防する

10. J Oral Sci 59: 215-223, 2017

in vitro および in vivo における歯科インプラント周囲の骨芽細胞に対する血管内皮増殖因子の影響

11. Nature 550:475-480, 2017

炎症の記憶が皮膚上皮幹細胞の組織損傷への感受性を高める

12. Proc Natl Acad Sci USA 114: E1641–E1650, 2017

本質的に無秩序なエナメルタンパク質は、進化的に保存されている自己集合モチーフを介して高次構造を形成し、エナメル質形成を誘導する

13. JCI insight e96034, 2017

マクロファージ由来のオンコスタチン M は、ヒトやマウスの神経原性異所性骨化に寄与する

14. Nat Commun 8:626, 2017

細胞外膜小胞(OMV)はインターフェロン γ を介して腫瘍を抑制する

1. 2017年10月4日(水) 平賀 徹抄読

Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine.

Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, Gavert N, Zwang Y, Cooper ZA, Shee K, Thaiss CA, Reuben A, Livny J, Avraham R, Frederick DT, Ligorio M, Chatman K, Johnston SE, Mosher CM, Brandis A, Fuks G, Gurbatri C, Gopalakrishnan V, Kim M, Hurd MW, Katz M, Fleming J, Maitra A, Smith DA, Skalak M, Bu J, Michaud M, Trauger SA, Barshack I, Golan T, Sandbank J, Flaherty KT, Mandinova A, Garrett WS, Thayer SP, Ferrone CR, Huttenhower C, Bhatia SN, Gevers D, Wargo JA, Golub TR, Straussman R.

Science 357: 1156-1160, 2017

腫瘍の化学療法剤ゲムシタビンへの耐性誘導における腫瘍内細菌の潜在的役割

がん治療の有効性に微生物が影響を与える可能性が示唆されている。大腸がんモデルの研究から、我々は、細菌が化学療法薬ゲムシタビン(2',2'-ジフルオロデオキシシチジン)をその不活性型である2',2'-ジフルオロデオキシウリジンに代謝できることを見出した。その代謝は、主にガンマプロテオバクテリアに見られる細菌酵素シチジンデアミナーゼ(CDDL)の長アイソフォームの発現に依存していた。マウス結腸がんモデルにおいて、ゲムシタビン耐性は、細菌性CDDL発現に依存する腫瘍内ガンマプロテオバクテリアによって誘導され、抗生物質シプロフロキサシンの同時処置によって抑制された。ゲムシタビンは一般に膵管腺がん(PDAC)の治療に使用される。我々は、腫瘍内細菌がこれらの腫瘍の薬剤耐性に寄与する可能性があるとの仮説を立てた。これに一致して、試験したヒトPDAC 113症例のうち86症例(76%)が細菌、主にガンマプロテオバクテリア陽性であることがわかった。

2. 2017年10月4日(水) 川原一郎抄読

Immunomodulatory Effects of Nanoparticles on Skin Allergy

Jatana S, Palmer BC, Phelan SJ, DeLouise LA.

Sci Rep 7: 3979, 2017

皮膚アレルギーにおけるナノ物質の免疫調整効果

近年、ナノ粒子の生体への応用がおこなわれ、また金属アレルギーの発症ではアレルゲン金属のナノ粒子化が重要な働きをしていることが明らかとなるなど、ナノ粒子と生体、特に皮膚との相互作用の理解への重要性が増している。本研究では、ナノ粒子(NP)の皮膚のアレル

ギー反応への関与を調べるために、アレルギー性接触皮膚炎のマウスモデルの実験を行った。大きさ、電荷および組成が異なる数種類の NP を調べた。結果は、小さい(<200nm)負および中性に帯電した NP には免疫抑制効果がみられ、正に帯電した NP では認められなかった。共焦点イメージングでは、正に荷電した NP の皮膚への浸透が少なく、そのことによって、免疫応答が限局される可能性が示唆された。興味深いことに、負に帯電したシリカ(20nm) NP は、1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼンおよび 2-デオキシウルシオールの2つの化学的に異なる免疫活性物質に作用して免疫抑制効果を示した。皮膚拭き取りおよび NP 曝露時間実験によって、免疫調節機構が、皮膚における免疫賦活物質形成の阻止のみに起因するものではないことが示された。この結果は、NP が肥満細胞脱顆粒に影響を及ぼす早期の免疫事象を調節することを示唆した。本研究では、NP の大きさ、荷電および組成がアレルギー反応の誘発を調節する可能性を初めて示した。以上の研究は、皮膚アレルギー治療法の開発に役立つことが期待出来る。

3. 2017 年 10 月 11 日(水) 尾崎友輝抄読

Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice.

Farr JN, Xu M, Weivoda MM, Monroe DG, Fraser DG, Onken JL, Negley BA, Sfeir JG, Ogrodnik MB, Hachfeld CM, LeBrasseur NK, Drake MT, Pignolo RJ, Pirtskhalava T, Tchkonja T, Oursler MJ, Kirkland JL, Khosla S.

Nat Med. 2017 Aug 21. doi: 10.1038/nm.4385. [Epub ahead of print]

[細胞老化を標的とすることは、マウスの加齢に伴う骨量減少を防ぐ](#)

加齢は、細胞老化の増加と関連しており、最終的に様々な合併症を発症させる。ここでは、老化による骨喪失における老化細胞の役割が、複数のアプローチによって調べられた。老化細胞を排除するための遺伝子的(老化細胞において特異的に発現される誘導性カスパーゼ 8 をコードする自殺型 INK-ATTAC 遺伝子導入)または薬理的(老化細胞除去薬剤の投与)のいずれかを使用した。また、JAK 阻害剤を用いて老化細胞の炎症誘導性分泌蛋白質の産生を阻害した。骨量減少を有する老齢マウス(20~22 ヶ月齢)において、老化細胞における INK-ATTAC カスパーゼ 8 の活性化、老化細胞除去薬、または JAK 阻害剤の 2~4 ヶ月間の投与により、より高い骨量を得られた。また、骨の強度および微細構造も対照マウスより優れていた。老化細胞を標的として得られたこれらの有益な効果は、骨吸収の低下と海綿骨形成の維持および皮質骨形成の亢進によるものであった。老化細胞の培養上清は骨芽細胞の石灰化を抑制し、破骨前駆細胞の生存を増強し、破骨細胞形成を増加させることを細胞培養実

験で示した。これらのデータは、加齢に伴う骨量減少における老化細胞の因果的役割を確立し、老化細胞を除去することは、骨に対して骨吸収抑制と骨形成促進の両作用を有することを示した。老化細胞の排除と炎症誘導性分泌蛋白質の阻害、あるいはどちらか一方の作用は、心臓血管機能を改善し、インスリン感受性を増強し、虚弱を減少させることから、加齢による骨量減少を予防するこの基本的なメカニズムを標的にすれば、骨粗鬆症だけでなく、複数の加齢に関連した疾患のための新規治療戦略となりうる。

4. 2017年10月11日(水)小出雅則抄読

Inhibiting the osteocyte-specific protein sclerostin increases bone mass and fracture resistance in multiple myeloma.

McDonald MM, Reagan MR, Youtten SE, Mohanty ST, Seckinger A, Terry RL, Pettitt JA, Simic MK, Cheng TL, Morse A, Le LMT, Abi-Hanna D, Kramer I, Falank C, Fairfield H, Ghobrial IM, Baldock PA, Little DG, Kneissel M, Vanderkerken K, Bassett JHD, Williams GR, Oyajobi BO, Hose D, Phan TG, Croucher PJ.

Blood 129:3452-3464, 2017

骨細胞特異的タンパク質であるスクレロスチンの阻害は、多発性骨髄腫における骨量および骨折への抵抗性を増加させる

多発性骨髄腫(MM)は骨内に発生し、重篤な骨破壊および骨折を引き起こす形質細胞癌である。この骨疾患は、破骨細胞による骨吸収の増加および骨形成の抑制によって引き起こされる。治療に用いられるビスホスホネートは、骨吸収を阻害し、骨損失を防止するが、骨形成に影響を与えず、喪失した骨を形成しないので、患者は骨折を繰り返す。骨形成を誘導して骨折に対する抵抗性を増加させることが優先事項である。しかしながら、腫瘍由来の骨形成調節因子を標的とした方法では、限定的な効果しか得られなかった。スクレロスチンは、骨形成を阻害する骨細胞特異的 Wnt アンタゴニストである。我々は、スクレロスチンの阻害が MM の骨疾患の発症を防ぎ、骨折に対する抵抗性を増加させると想定した。スクレロスチンは、骨中に存在する骨細胞で発現している。対照的に、スクレロスチンは、630 人の骨髄腫患者または 54 の骨髄腫細胞株由来の形質細胞において発現していなかった。5TGM1-eGFP、5T2MM、または MM1.S 骨髄腫細胞を注射したマウスは有意に骨損失を呈し、椎骨の骨折耐性の低下と相関していた。抗スクレロスチン抗体による治療は、骨芽細胞数および骨形成速度を増加させたが、骨吸収を阻害せず、腫瘍の増加を低下させなかった。抗スクレロスチン抗体による治療は、骨髄腫誘発性の骨減少、骨溶解性骨病変の減少および骨折に対する

抵抗性の増加を示した。抗スクレロチン抗体およびゾレドロン酸による治療は、ゾレドロン酸単独による治療と比較して、骨量および骨折に対する抵抗性を増加させた。この研究は、MM 患者に対する現在の骨折防止治療より優れた治療戦略を明確にしている。

5. 2017 年 10 月 18 日(水) 三好智博 抄読

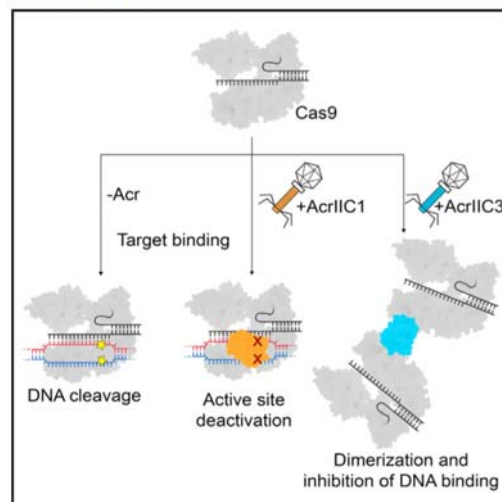
A Broad-Spectrum Inhibitor of CRISPR-Cas9

Harrington LB, Doxzen KW, Ma E, Liu JJ, Knott GJ, Edraki A, Garcia B, Amrani N, Chen JS, Cofsky JC, Kranzusch PJ, Sontheimer EJ, Davidson AR, Maxwell KL, Doudna JA. Cell 170(6):1224-1233, 2017

CRISPR-Cas9 の広域スペクトル阻害剤

CRISPR-Cas9 タンパク質は、侵襲性 DNA を標的とし破壊するために細菌免疫系内で機能するものであり、ゲノム編集のための堅牢な技術として利用されている。小さなバクテリオファージでコードされた抗 CRISPR タンパク質 (Acrs) は、Cas9 を不活性化することができ、Cas9 ベースの用途に効率的なオフスイッチを提供する。ここでは、2 つの Acr、AcrIIIC1 および AcrIIIC3 が異なる戦略によって Cas9 を阻害することを示す。AcrIIIC1 は、Cas9 の保存された HNH 触媒ドメインに直接結合することにより、複数の異なる Cas9 オルソログによる DNA 切断を防止する広範なスペクトルの Cas9 阻害剤である。AcrIIIC1-Cas9 HNH ドメイン複合体の結晶構造は、AcrIIIC1 による DNA が結合した不活性型 Cas9 の捕捉メカニズムを示す。対照的に、AcrIIIC3 は、単一の Cas9 オルソログの活性をブロックし、標的 DNA への結合を妨げながら Cas9 二量体化を誘導する。これらの 2 つの直交する機構は、Cas9 標的結合および切断の別個の制御を可能にし、Cas9 による DNA 切断を防止しながら DNA 結合を可能にする用途を示唆する。

Graphical Abstract



6. 2017 年 10 月 18 日(水) 山下照仁抄読

Innate immune sensing of cytosolic chromatin fragments through cGAS promotes senescence.

Glück S, Guey B, Gulen MF, Wolter K, Kang TW, Schmacke NA, Bridgeman A, Rehwinkel J, Zender L, Ablasser A.

Nat Cell Biol 19:1061-1070, 2017

細胞質クロマチン断片は cGAS を介した自然免疫感知によって細胞老化を惹き起こす

細胞老化は、様々なストレスによって誘発され、永続的な細胞周期停止によって特徴付けられる。老化細胞は、老化関連分泌表現型(SASP)と総称される様々な炎症因子を分泌する。しかし、SASP を制御するメカニズムは、未解明である。本研究で、老化および SASP の制御における、自己由来 DNA 成分 (innate DNA) に対するセンサーの役割を明らかにした。環状 GMP-AMP シンターゼ (cGAS) は、老化細胞に存在する細胞質クロマチン DNA 断片 (CCFs) を認識した。cGAS の活性化は、インターフェロン遺伝子刺激因子 (STING) を介した SASP 因子の産生を誘発し、傍分泌的に周辺細胞の老化を促進した。著者らは、細胞老化を惹き起こす多様な刺激が、cGAS-STING 経路を介していることを *in vitro* で実証した。また、放射線照射や癌遺伝子の活性化に伴う細胞老化が cGAS 依存的に制御されていることを *in vivo* でも示した。これらの知見は、cGAS-STING 経路が細胞老化と SASP の重要な調節因子であることを明らかにし、細胞が老化する機構についてのより良い理解につながる。

7. 2017 年 10 月 25 日(水) 上原俊介抄読

Identification of a vesicular ATP release inhibitor for the treatment of neuropathic and inflammatory pain.

Kato Y, Hiasa M, Ichikawa R, Hasuzawa N, Kadowaki A, Iwatsuki K, Shima K, Endo Y, Kitahara Y, Inoue T, Nomura M, Omote H, Moriyama Y, Miyaji T.

Proc Natl Acad Sci U S A E6297, 2017

神経因性疼痛および炎症性疼痛の治療のための小胞性 ATP 分泌阻害剤の同定

世界中で、神経因性疼痛および炎症性疼痛の発生率が高いにもかかわらず、副作用の少ない効果的な薬剤は、現在慢性疼痛の治療には利用できない。最近、研究者達は、病理学的疼痛反応において重要な役割を果たしているプリン作動性化学伝達の阻害剤が病理学的神経因性および炎症性の疼痛の治療標的になるかもしれないと提案している。しかし、そのよう

な治療用鎮痛剤は、まだ開発されていない。今回の研究で、我々は、第一世代のビスホスホネートであるクロドロン酸が既存の治療薬より比較的少ない副作用で神経因性疼痛および炎症性疼痛を減弱させることを実証する。これは、プリン作動性化学伝達の開始の鍵分子である小胞型ヌクレオチド輸送体 (Vesicular nucleotide transporter : VNUT) の阻害を介するもので、骨の異常とは無関係である。インビトロの分析は、クロドロン酸が塩化物イオンと競合してアロステリック効果を修飾することで VNUT を阻害すること、その IC50 は 15.6 nM であることを示す。また、他の小胞型神経伝達物質のトランスポーターには影響しないことも明らかにする。低濃度のクロドロン酸は、神経細胞、ミクログリア、およびマクロファージからの小胞性 ATP 分泌を抑制する。インビボでの実験により、クロドロン酸は神経因性疼痛および炎症性疼痛を他の治療薬より効果的に減弱させること、炎症と関連する免疫反応も抑制することを明らかにする。クロドロン酸のこれらの効果は、野生型マウスでは見られるが、VNUT 遺伝子欠損マウスでは認められない。また、クロドロン酸は基礎痛覚には影響を及ぼさない。これらの知見は、クロドロン酸が小胞性 ATP 分泌の抑制を介した、慢性神経因性疼痛および炎症性疼痛に対するユニークな治療戦略になりうることを示す。

8. 2017 年 10 月 25 日(水) 村上康平抄読

Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation

Atarashi K, Suda W, Luo C, Kawaguchi T, Motoo I, Narushima S, Kiguchi Y, Yasuma K, Watanabe E, Tanoue T, Thaiss CA, Sato M, Toyooka K, Said HS, Yamagami H, Rice SA, Gevers D, Johnson RC, Segre JA, Chen K, Kolls JK, Elinav E, Morita H, Xavier RJ, Hattori M, Honda K.

Science 358:359-365, 2017

[口腔内細菌の腸への異所性定着は TH1 細胞を誘導し、炎症を促進する](#)

口腔内に由来する細菌が腸内でコロニーを形成することは、炎症性腸疾患を含むいくつかの負の健康状態と関連する。しかし、小腸に異所性に定着する口腔内細菌の役割は依然として不明である。著者らはノトバイオット技術を用いて、唾液中の微生物叢から *Klebsiella* 属の細菌を単離し、それが腸内に定着して TH1 細胞を誘導することを明らかにした。その *Klebsiella* の菌株は、複数の抗生物質に対して耐性を持ち、腸内微生物叢が乱れている場合に定着する傾向があり、遺伝的に感受性の宿主に対しては、重度の腸炎を誘発する。これらの知見は、口腔内が腸の病気を悪化させる可能性のある病原体の貯留庫として機能するこ

とを示唆している。

9. 2017年11月1日(水) 高橋直之抄読

DOT1L safeguards cartilage homeostasis and protects against osteoarthritis.

Monteagudo S, Cornelis FMF, Aznar-Lopez C, Yibmantasiri P, Guns LA, Carmeliet P, Cailotto F, Lories RJ.

Nat Commun 2017 Jun 19;8:15889

DOT1L は軟骨の恒常性を保護し変形性関節症を予防する

骨関節炎は、最も一般的な関節疾患であり、分子基礎が不明であるため治療法は確立されていない。ここでは、ヒストンメチル化に関与する酵素である DOT1L が軟骨の健康のマスタープロテクターであることを示す。マウスにおいて、DOT1L の喪失は、in vitro で軟骨細胞の正常な分子シグネチャー(特性)を破壊し、マウスに変形性関節症を引き起こす。DOT1L の保護機能は、Wnt シグナルの阻害に起因する。Wnt シグナル経路が過度に活性化されると関節疾患に至る。予想外に、DOT1L は、(遺伝子転写の重要な調節因子である)サーチュイン-1(SIRT1)の活性を阻害することで、Wnt シグナル伝達を抑制する。SIRT1 の阻害は、DOT1L 活性の喪失によって誘発される骨関節炎に対し保護作用を示す。したがって、DOT1L ネットワークを調節することは、変形性関節症に対して軟骨を保護するための治療法となり得る。

10. 2017年11月1日(水) 八上公利抄読

Effects of vascular endothelial growth factor on osteoblasts around dental implants in vitro and in vivo

Guang M, Huang B, Yao Y, Zhang L, Yang B, Gong P

J Oral Sci 59:215-223, 2017

in vitro および in vivo における歯科インプラント周囲の骨芽細胞に対する血管内皮増殖因子の影響

インプラント周囲への骨形成は、2 か月以上の期間が必要とされているが、osseointegration を加速する方法は開発されてない。骨形成には血管形成との連携が必要と考えられ (Street et al)、チタン表面での骨芽細胞の増殖と分化が、血管内皮細胞 HUVEC との共培養により促進されることが報告されている。そして、そのメカニズムとして、骨芽細胞による VEGF 分泌の促進が示唆されており(Shi et al, Materials, 2014)、VEGF、bFGF、BMP や

PDGF などの因子は、インプラント埋入の後の骨の脈管形成と骨形成に関係するとされている(Maes et al, 2012, JBMR)。そして、これらの因子間で VEGF は最も重要な刺激因子の一つで骨修復において中心的な役割を果たすと考えられるが、インプラント埋入局所における働きは不明である。そこで本研究は、骨芽細胞(ROB)への recombinant rat VEGF(rrVEGF)の作用と、VEGF 添加インプラント面によるインプラント周囲の骨形成と脈管形成との関連を調べた。その結果、VEGF 処理により ROB は ALP 活性を増加するとともに、VEGF と VEGFR1, VEGFR2 の mRNA 発現を増加した。しかし、OCN と Spp1 の発現には強い影響を及ぼさなかったことから、VEGF は ROB の骨芽細胞初期分化に関与することが示唆された。そして、生後 4 週の rats 脛骨近位骨への VEGF コーティングインプラント周囲組織の免疫組織化学所見では、2 と 4 週目で、VEGF-コーティングインプラント周囲組織の CD31 陽性細胞が対照群でより大かった。さらに、VEGF-コーティングインプラント周囲組織の OCN 陽性細胞は、対照群のより大かった。そして、1 週では対照組織ではまだ線維性組織や血餅が見られるのに対して、VEGF 処理組織では類骨形成面積が増加していた。最後に著者らは、①VEGF は初期に骨芽細胞を増殖、脈管形成の遺伝子とタンパク質の発現を誘発し、生体外で ALP 活性を増加させ、②そして、rrVEGF 処理された骨芽細胞は血管形成を促進し、③rrVEGF はインプラント周囲の骨芽細胞と内皮細胞の増加を促進した、と結論している。今後の臨床応用への期待がなされる。

11. 2017 年 11 月 8 日(水) 吉田明弘抄読

Inflammatory memory sensitizes skin epithelial stem cells to tissue damage

Naik S, Larsen SB, Gomez NC, Alaverdyan K, Sendoel A, Yuan S, Polak L, Kulukian A, Chai S, Fuchs E.

Nature 550:475-480, 2017

炎症の記憶が皮膚上皮幹細胞の組織損傷への感受性を高める

皮膚バリアは身体の外的環境に対する防御の最前線であり、それは上皮幹細胞(EpSCs)により維持されている。EpSC は炎症に対して脆弱であるが、炎症への初期の反応あるいはそれに続く結果はよくわかっていない。本論文では、急性炎症に対する持続的記憶が、マウス EpSC が炎症後の損傷の修復を促進することを報告する。この機能的適応は皮膚常在マクロファージや T 細胞を必要としない。その代わりに、EpSC は染色体上の最初の炎症刺激で活性化されたストレス応答遺伝子へのアクセスを維持する。2 度目の創傷で、これらの領域に支配された遺伝子は即座に転写される。この記憶の本体は Aim2 であり、インフラマソームの A

クチベーターをコードする遺伝子である。Aim2 またはその下流のエフェクター分子であるカスパーゼ 1 と IL-1 β がないと、EpSC の炎症を思い出す能力がなくなる。EpSC は 2 度目のストレスへの反応を早めることで炎症の調整に役立っている。この炎症感受性の増強はおそらく、自己免疫疾患やがんなどの過剰増殖性疾患への感受性を上昇させるのに役立っているのだろう。

12. 2017 年 11 月 8 日(水) 堀部寛治抄読

Intrinsically disordered proteins drive enamel formation via an evolutionarily conserved self-assembly motif.

Wald T, Spoutil F, Osickova A, Prochazkova M, Benada O, Kasperek P, Bumba L, Klein DO, Sedlacek R, Sebo P, Prochazka J, Osicka R.

Proc Natl Acad Sci USA 114: E1641–E1650, 2017

本質的に無秩序なエナメルタンパク質は、進化的に保存されている自己集合モチーフを介して高次構造を形成し、エナメル質形成を誘導する

石灰化組織の形成時、ヒドロキシアパタイトの沈着は細胞外マトリックスタンパク質によって形成された高次構造によってガイドされる。骨および象牙質の形成は、Gly-X-Y モチーフを介した I 型コラーゲンの自己集合によって形成された高次構造に依存する。一方、エナメル質におけるエナメルマトリックスタンパク質(EMP)自己集合メカニズムおよび、エナメルタンパクの自己集合がエナメル質形成に対する影響はほとんど分かっていない。本論文では、アメロブラスチンおよびアメロゲニンの自己集合による高次構造形成に極めて重要な Y / F-x-x-Y / L-F-x-Y / F モチーフを同定し、そのモチーフは四足動物からヒトまで進化的に保存されていることを見出した。マウスにおけるアメロブラスチンの自己集合に必要なモチーフの point mutation を発生させ、高解像度イメージングにより、アメロブラスチン自己集合の障害がエナメル質有機マトリックスの解体を引き起こし、無秩序なヒドロキシアパタイト結晶構造をしたエナメル質が生じることを示した。これらの発見は、EMP の自己集合と高次構造を形成するメカニズムを定義し、このプロセスが有機マトリックスの組織化および適切な構造のエナメル質形成に重要であることを示すものである。

13. 2017 年 11 月 15 日(水) 山下照仁抄読

Macrophage-derived oncostatin M contributes to human and mouse neurogenic heterotopic ossifications

Torossian F, Guerton B, Anginot A, Alexander KA, Desterke C, Soave S, Tseng HW, Arouche N, Boutin L, Kulina I, Salga M, Jose B, Pettit AR, Clay D, Rochet N, Vlachos E, Genet G, Debaud C, Denormandie P, Genet F, Sims NA, Banzet S, Levesque JP, Lataillade JJ, Le Bousse-Kerdilès MC.

JCI insight e96034, 2017

マクロファージ由来のオンコスタチン M は、ヒトやマウスの神経原性異所性骨化に寄与する
神経原性異所性骨化(NHO)は、脊髄または脳損傷後の関節周囲の筋肉において異所性に骨形成がおこる病態である。著者らは、64 人の NHO 患者および脊髄損傷誘発 NHO マウスモデルを用いて、NHO の形成機構を明らかにした。ヒト患者の NHO 組織には、造血幹細胞(HSC)ニッチが含まれていた。ここでは、間葉系間質細胞(MSC)および内皮細胞が、HSC の維持・増殖および分化を支持する環境を提供する。NHO から単離した MSC における転写産物群の特性(トランスクリプトーム・シグネチャ)は、HSC 支持に必要な分子ネットワークに関連した神経系特異的な遺伝子発現プロファイルを示した。さらに著者らは、活性化されたマクロファージによって産生されるオンコスタチン M(OSM)が、NHO を取り囲むヒト筋肉由来間質細胞の骨芽細胞分化および石灰化を促進することを示した。OSM 受容体(OSMR)を欠損したマウスにおける NHO モデルを用いた実験により、OSM の重要性が確認された。以上の結果より、炎症条件下の筋肉細胞において、OSM による骨形成作用を介してマクロファージが NHO 形成に寄与していることを証明した。また、OSM/OSMR シグナルが適切な治療標的であり得ることを示唆する。脊髄脳損傷患者において軟組織が異所性に骨化した際に HSC が増殖したことは、炎症および筋肉が脳-骨-血液の三者による HSC 調節に寄与していることを示している。

14. 2017 年 11 月 15 日(水) 塩屋幸樹抄読

Bacterial outer membrane vesicles suppress tumor by interferon- γ -mediated antitumor response.

Kim OY, Park HT, Dinh NTH, Choi SJ, Lee J, Kim JH, Lee SW, Gho YS.

Nat Commun 8:626, 2017

細胞外膜小胞(OMV)はインターフェロン γ を介して腫瘍を抑制する

グラム陰性細菌は OMV とよばれる外膜タンパク質を多く含む脂質性のナノ粒子を分泌する。OMV は、ワクチンとしての利用が期待されている。しかし、これまでに癌の治療に OMV を用いた研究はない。本論文では免疫療法を介して癌を治療する OMV の治

療剤としての可能性を調べた。その結果は、OMV は顕著な副作用なしに移植された腫瘍を完全に根絶することができる抗腫瘍免疫応答を効果的に誘導することを示した。さらに、投与された OMV は、腫瘍組織中で特異的に蓄積し、抗腫瘍サイトカイン CXCL10 およびインターフェロン γ の産生を誘発する。この抗腫瘍効果は、インターフェロン γ 欠損マウスが OMV による免疫応答を誘導できないため、インターフェロン γ 依存性であることが示された。以上の結果より、OMV 投与は副作用なしに様々な癌を治療することができる有効な免疫療法剤としての可能性が示された。