

2018年1月24日－3月28日

1. Cell 172:564-577, 2018
生体内の病原性抗体にシアル酸を付加すると自己免疫疾患を抑制できる
2. Cell 170:548-563, 2017
Fusobacterium nucleatum はオートファジーを介して直腸癌の化学療法抵抗性を促進する
3. Bone 107:45-55, 2018
プロタンパク質転換酵素 5/6 (PCSK5) の新規基質としてのオステオポンチン
4. Bone pii: S8756-3282(17)30486-6 [Epub ahead of print], 2017
RANKL 欠損マウスに認められる骨吸収不全は根尖部象牙芽細胞の IGF-1 シグナルを減弱させ歯根形成を抑制する
5. Sci Signal 10: ean5748, 2017
微小管は、NOX2 および TRPV4 を介したメカノトランスダクションを調節して、骨細胞中のスクレロチン量を減少させる
6. Nat Commun 9:378, 2018
マウス切歯の急成長時において静止期の細胞画分が間葉系幹細胞を補充する
7. Cell 171:1110-1124, 2017
ヒトミエロイド細胞においてDNAインフラマソームはNLRP3の上流のSTING細胞死プログラムによって開始される
8. Nat Commun 9:55, 2018
短鎖脂肪酸は全身の骨量を調節し、病的骨量減少を防止する
9. Mol Cell 69:265-278, 2018
Argonaute2 が関与する赤血球系 miRNA 生合成の二重戦略は、スライス活性が哺乳動物において保存された必要条件である
10. Cell Stem Cell 22:384-397, 2018
CD157 は恒常性および再生特性を有する組織常在性内皮幹細胞をマークする
11. Mol Cell 68:645, 2017
Hajdu-Cheney 変異 NOTCH2 は SCF^{FBW7} 依存的なタンパク分解を回避し、骨粗鬆症を促進する
12. J Dent Res 97:347-355, 2018
高齢者のヒト歯髄におけるシュワン細胞の表現型の変化
13. JCI Insight 3(3). pii: 89624, 2018
骨芽細胞へパラン硫酸は、オステオプロテグリン機能および骨量を調節する
14. J Cell Biol 211:1057-1075, 2015

ケラチンフィラメントは表皮のバリア形成、ミトコンドリアの脂質組成および活性を制御する

15. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 115:E2556-E2565, 2018

骨破壊装置である破骨細胞は HIV-1 の標的として、骨量減少に寄与する

16. Sci Rep 7:2328, 2018

ストロンチウム担持チタニアナノチューブアレイは、複数のシグナル伝達経路を介して破骨細胞分化を抑制する：インビトロおよびインビボ研究

17. Nat Commun 9:701, 2018

骨破壊性 T 細胞による口腔細菌に対する宿主防御

18. Cell Rep 22:1531-1544, 2018

β -アミノイソ酪酸 (L-BAIBA) は 筋由来の骨細胞のサバイバル因子である

1. 2018年1月24日（水）村上康平抄読

Engineered Sialylation of Pathogenic Antibodies In Vivo Attenuates Autoimmune Disease.

Pagan JD, Kitaoka M, Anthony RM

Cell 172:564-577, 2018

生体内の病原性抗体にシアル酸を付加すると自己免疫疾患を抑制できる

自己反応性 IgG は、全身性紅斑性狼瘡や関節リウマチなどの自己免疫疾患の病態に寄与する。逆説的に、IgG は高用量静脈内免疫グロブリン投与（IVIG）というかたちで炎症性疾患を治療するためにも使用される。IgG の Fc 領域の糖鎖が、これらの炎症制御機能を調節することが知られている。特に Fc 領域の糖鎖のシアル酸は、IgG に抗炎症活性をもたらす。従って著者らは、ガラクトースとシアル酸を付加することのできる可溶性グリコシルトランスフェラーゼを投与することにより、生体で内因性 IgG を抗炎症性メディエーターに変換することを試みた。両酵素を予防的または治療的に投与した場合、実験的に誘発したマウスの自己免疫性炎症は著しく減弱した。この酵素の炎症抑制作用は、IVIG の作用経路と同様に、DC-SIGN、STAT6 および FcγRIIB を必要とした。重要なことに、炎症が起きている局所で活性化した血小板からヌクレオチド-糖が放出されるため、シアル酸の付加は炎症部位の病原性 IgG に対して特異的であった。これらの結果は、生体での糖付加の治療可能性を示している。

2. 2018年1月24日（水）塩屋幸樹抄読

Fusobacterium nucleatum Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy

Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, Qian Y, Kryczek I, Sun D, Nagarsheth N, Chen Y, Chen H, Hong J, Zou W, Fang JY.

Cell 170:548-563, 2017

Fusobacterium nucleatum はオートファジーを介して直腸癌の化学療法抵抗性を促進する

腸内細菌叢は、慢性炎症および発癌に関連している。結腸直腸癌患者において化学療法の無効は、再発や予後不良の主要な原因である。ここでは、直腸癌患者における化学療法抵抗性に対する微生物叢の影響を調べた。我々は、化学療法後の再発患者の結腸直腸癌組織に Fusobacterium nucleatum が多数存在していた。さらに、バイオインフォマティクスおよび機能解析により、F. nucleatum が結腸直腸癌の化学療法に対する耐性を促進することが示された。メカニズム的には、F. nucleatum は TLR4 および MYD88 の自然免疫シグナルにより認識され、特異的なマイクロ RNA がオートファジー経路を活性化させることで、化学療法薬に抵抗性を示す。F. nucleatum とその関連経路の測定および標的化は、臨床管理に対する重要な指標となり、結腸直腸癌患者の予後を改善しえる

可能性がある。

3. 2018年1月31日（水）中村浩彰抄読

Osteopontin as a novel substrate for the proprotein convertase 5/6 (PCSK5) in bone
Hoac B, Susan-Resiga D, Essalmani R, Marcinkiewicz E, Seidah NG, McKee MD
Bone 107:45-55, 2018

プロタンパク質転換酵素 5/6 (PCSK5) の新規基質としてのオステオポンチン

プロタンパク質転換酵素 (Proprotein convertase : PC) は、塩基性アミノ酸コンセンサス配列 K/R-Xn-K/R を切断し、前駆体タンパク質を活性化する。PC5/6 は、可溶性 PC5/6A と膜結合 PC5/6B の2つのスプライス変異体が存在し、骨や歯を含む多くの組織で発現するが、PC5/6 の基質についてはほとんど知られていない。また、PC5/6 ノックアウトマウスの発育障害、石灰化不全を示し、出生時に死亡することが報告されている。一方、オステオポンチン (OPN) は、石灰化、細胞接着および細胞移動に関与する骨基質タンパク質であるが、そのアミノ酸配列にはヒトで4ヶ所、マウスで3ヶ所の PC5/6 が切断しうるコンセンサス配列が存在している。本論文は OPN が PC5/6 の基質となることを明らかにしたものである。

ヒト OPN と PC5/6 を COS-1 細胞に発現させると、~50kDa の N 末端フラグメントと~18kDa および~16kDa の C 末端フラグメントが検出された。また、リコンビナント OPN と PC5/6 による cell-free 系においても、~50kDa と~18kDa が検出されたことから、ヒト OPN が PC5/6 の直接的な基質となることが明らかとなった。さらに、質量分析により~50kDa はコンセンサス配列で切断された N 末端フラグメント、~18kDa は C 末端フラグメントに相当すると考えられた。

マウス骨組織において in situ hybridization 法により PC5/6 と OPN が骨芽細胞と骨細胞に発現すること、骨芽細胞の初代培養、骨芽細胞株 MC3T3-E1 および骨細胞株 MLO-Y4 においても両者が発現することが確認された。また、HepG2 細胞に mOPN と PC5/6 を発現させると、~42kDa および~35kDa の N 末端フラグメントと~30kDa の C 末端フラグメントが検出され、マウスにおいても OPN が PC5/6 の基質となることがわかった。PC5/6 欠損マウスはマイクロ CT および組織学的解析により石灰化不全を呈した。さらに、骨基質タンパク質を抽出して比較したところ、正常マウスでは EDTA 分画に~25kDa と~16kDa の OPN が検出されるのに対し、ノックアウトマウスではみられなかったことから、PC5/6 により切断された OPN が石灰化骨基質中に存在することが明らかとなった。

これらのことから、著者らは OPN が PC5/6 の基質となること、PC5/6 による OPN の分断化が、骨の石灰化に重要な役割を果たしているのではないかと結論づけている。

4. 2018年1月31日（水）荒井 敦抄読

Bone resorption deficiency affects tooth root development in RANKL mutant mice due to attenuated IGF-1 signaling in radicular odontoblasts.

Huang H, Wang J, Zhang Y, Zhu G, Li YP, Ping J, Chen W.

Bone pii: S8756-3282(17)30486-6 [Epub ahead of print], 2017

[RANKL 欠損マウスに認められる骨吸収不全は根尖部象牙芽細胞の IGF-1 シグナルを減弱させ歯根形成を抑制する](#)

歯根は、正常な歯の生理機能には不可欠である。これまで突然変異または遺伝子欠失を有するマウスの研究では、破骨細胞（OC）が歯根の発達において重要な役割を果たすことを明らかにしている。しかしながら、OCがどのように歯根形成に関与するか細胞レベルおよび分子メカニズムについては不明な点が多い。骨形成中、破骨細胞による骨吸収によって骨基質から遊離された成長因子（例えば、インスリン様成長因子-1、IGF-1）は、骨芽細胞分化を刺激する。したがって、筆者らは、OC-骨芽細胞の結合がOC-象牙芽細胞の結合にも適用できるのではないかと考えた。OCは、骨基質からの成長因子の放出を介して象牙芽細胞分化に直接影響を及ぼし、結果的に歯根形成を調節する可能性がある。このために、OC分化および機能が完全に遮断されたRANKL欠損マウスモデルを使用した。RANKL欠損マウスでは、臼歯形成および歯の萌出に異常が認められており、さらにヘルツィヒの上皮鞘（HERS）の伸長および分裂の乱れが観察された。核因子κB（NFκB）、オステリクス、および象牙質シアロタンパク質の発現減少は、歯根の歯原性細胞の分化に必須のマーカであり、RANKL欠損マウスでは象牙芽細胞分化が抑制され、根形成不全に寄与している可能性がある。さらに、象牙芽細胞におけるIGF/AKT/mTOR活性のダウンレギュレーションは、変異マウスの象牙芽細胞におけるIGFシグナル伝達が損なわれていることを示した。骨薄片上で培養されたRANKL欠損マウス由来の骨髄マクロファージからの培養上清を加えインビトロで象牙芽細胞を処理すると、象牙芽細胞分化が阻害された。さらに、野生型（WT）OCからの培養上清（BRCM）におけるIGF-1の枯渇は、象牙芽細胞分化を低下させた。さらにRANKL欠損マウス由来のBRCMへのIGF-1の添加は象牙芽細胞分化抑制をレスキューした。これらのことから、RANKL欠損マウスにおける歯根の発達不全および萌出異常は骨吸収不全による骨基質からIGF-1の放出低下に起因し得ることを確認した。OCは、象牙芽細胞分化および歯根形成に重要な役割を担っており、細胞-骨マトリックス相互作用によって媒介されるIGF/AKT/mTORシグナリングが重要であることを示唆している。これらの知見は、歯根の発達の調節機構に重要であり、根再生研究の基礎を築くと考えられる。

5. 2018年2月7日（水） 山下照仁抄読

Microtubules tune mechanotransduction through NOX2 and TRPV4 to decrease sclerostin abundance in osteocytes.

Lyons JS, Joca HC, Law RA, Williams KM, Kerr JP, Shi G, Khairallah RJ, Martin SS, Konstantopoulos K, Ward CW, Stains JP.

Sci Signal 10: ean5748, 2017

微小管は、NOX2 および TRPV4 を介したメカノトランスダクションを調節して、骨細胞中のスクレロチン量を減少させる

骨格の機械的刺激への適応は、骨形成に対する分泌性阻害因子であるスクレロチンの量を主に制御することを介して、機械感受性を持つ骨細胞によって調節される。本研究により、培養骨細胞におけるスクレロチン量の減少を誘導する活性酸素種（ROS）およびカルシウム（Ca²⁺）シグナルと流体剪断応力（FSS）を関連づけた、微小管依存性の機械的伝達経路を定義した。脱チロシン化（重合したα-チューブリンの可逆的翻訳後修飾）によって安定化された微小管が、培養骨細胞の流体剪断応力に対する機械的応答範囲を規定する細胞骨格の剛性を決定することを実証した。微小管ネットワークを介した流体剪断応力が、NADPH オキシダーゼ 2（NOX2）が産生する ROS を活性化する。ROS は、Ca²⁺チャンネルである TRPV4 を標的とすることにより、Ca²⁺流入を誘発することを示した。さらに、脱チロシン化チューブリン量を調節することにより、細胞骨格の剛性に影響を与え、それにより培養骨細胞の流体剪断応力に対する機械的応答範囲が決まった。最後に、NOX2-ROS が、CaMKII を活性化する Ca²⁺シグナルを誘発し、スクレロチンタンパク質量を減少させた。以上、本発見により、骨質に影響を及ぼす骨細胞のメカノトランスダクションを調節する潜在的な薬剤標的を同定し得るかもしれない。

6. 2018 年 2 月 7 日（水） 溝口利英抄読

A quiescent cell population replenishes mesenchymal stem cells to drive accelerated growth in mouse incisors.

An Z, Sabalic M, Bloomquist RF, Fowler TE, Streelman T, Sharpe PT.

Nat Commun 9:378, 2018

マウス切歯の急成長時において静止期の細胞画分が間葉系幹細胞を補充する

歯髓組織における間葉系幹細胞(MSC)はヘテロな細胞集団であることが示唆されるが、それぞれの亜集団の役割については良く分かっていない。CD90/Thy1はMSCのマーカー蛋白質として知られている。我々は、マウス切歯のMSC画分の30%は、CD90/Thy1で標識される亜集団が含まれることを明らかにした。生後の発生期において、分化・成熟した子孫細胞の30%はCD90/Thy1⁺亜集団に由来した。しかしながら、成体期においてはCD90/Thy1⁺亜集団の数は著減した。一方、成体期でマウスの切歯を切除すると、歯の成長は亢進し、組織の恒常性は素早く

再構築された。切歯の再構築に伴い、歯髄組織にはCD90/Thy1⁺細胞数が上昇し、子孫細胞を供給した。さらに我々は、静止期にあるCelsr1⁺細胞が、切歯の切除に伴い有糸分裂期へ移行し、CD90/Thy1⁺細胞に分化することを明らかにした。以上より、CD90/Thy1で標識される細胞集団は、発生および組織損傷により歯の成長が亢進した時に組織形成に寄与するMSCの亜集団であると結論した。

7. 2018 年 2 月 14 日（水）尾崎友輝、小林泰浩抄読

The DNA inflammasome in human myeloid cells is initiated by a STING-cell death program upstream of NLRP3.

Gaidt MM, Ebert TS, Chauhan D, Ramshorn K, Pinci F, Zuber S, O'Duill F, Schmid-Burgk JL, Hoss F, Buhmann R, Wittmann G, Latz E, Subklewe M, Hornung V. Cell 171:1110-1124, 2017

[ヒトミエロイド細胞においてDNAインフラマソームはNLRP3の上流のSTING細胞死プログラムによって開始される](#)

細胞質DNAの感知は、多数の感染性および無菌性の炎症状態との関連で中心的な事象を構成する。最近の研究では、cGAS-STING軸が抗ウイルス免疫を誘発すること、また一方でAIM2がインフラマソームの活性化を引き起こすという、細胞質DNA認識の2つの様式を明らかにしている。ここでは、AIM2が、ヒトミエロイド細胞においてDNAによるインフラマソームの活性化に不可欠であることを示す。それに代わり、cGAS-STING軸による細胞質DNAの感知は、NLRP3の上流のカリウム流出が開始する細胞死プログラムを誘導する。遺伝学によって、この細胞死プログラムを調節するリソソーム輸送の調節因子が同定され、その後の研究によって、リソソームへ活性化されたSTINGが輸送され、膜透過性やリソソーム性細胞死（LCD）が引き起こされることが明らかとなった。重要なことに、cGAS-STING-NLRP3経路は、ヒトミエロイド細胞においてウイルスや細菌感染によるデフォルトのインフラマソーム応答を構成する。著者らは、cGAS-STING-LCD-NLRP3経路を標的とすることは、細胞質DNA感知に関連する炎症状態における病状を改善すると結論付けた。

8. 2018 年 2 月 14 日（水）小出雅則抄読

Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss

Lucas S, Omata Y, Hofmann J, Böttcher M, Iljazovic A, Sarter K, Albrecht O, Schulz O, Krishnacoumar B, Krönke G, Herrmann M, Mouggiakakos D, Strowig T, Schett G, Zaiss MM.

Nat Commun 9:55, 2018

[短鎖脂肪酸は全身の骨量を調節し、病的骨量減少を防止する](#)

腸内細菌の代謝産物は、宿主の免疫応答を調節することが知られている。腸内の食物繊維の細菌発酵に由来する代謝物である短鎖脂肪酸（SCFA）は、局所と全身の免疫機能に影響を及ぼす。この論文では、マウスへの SCFA や高繊維食の摂取は、骨量を増加させ、閉経後骨粗鬆症や炎症誘発性の骨量減少を防止することを示した。この機序として、SCFA は破骨細胞代謝を阻害して、骨量を増加させた。SCFA のプロピオン酸（C3）と酪産（C4）は破骨細胞の代謝機構を酸化リン酸化から解糖系に変化させ、破骨細胞分化に必須な遺伝子である TRAF6 や NFATc1 発現を抑制した。これらの結果は、腸内細菌の代謝産物である SCFA が破骨細胞分化を抑制して、骨量を正に調節することを明らかにした。腸内細菌の代謝産物が免疫のみならず、骨代謝を調節することを示した、興味深い知見である。

9. 2018 年 2 月 21 日（水）三好智博抄読

Dual Strategies for Argonaute2-Mediated Biogenesis of Erythroid miRNAs Underlie Conserved Requirements for Slicing in Mammals

Jee D, Yang JS, Park SM, Farmer DT, Wen J, Chou T, Chow A, McManus MT, Kharas MG, Lai EC.

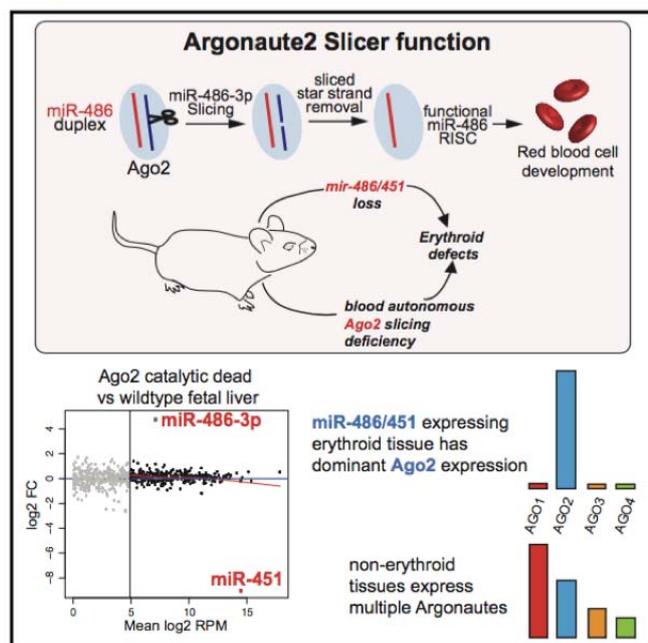
Mol Cell 69:265-278, 2018

Argonaute2 が関与する赤血球系 miRNA 生合成の二重戦略は、スライス活性が哺乳動物において保存された必要条件である

Argonaute のスライス活性は RNAi の中枢を担うが、特に哺乳類ではスライス活性の役割は明らかでない。赤血球において、Dicer 非依存的に生合成される mir-451 に、Ago2 のスライス活性が関与しているが、

mir-451-KO マウスは Ago2 スライス非活性（Ago2-CD）マウスの表現型を示さないことから、他の経路にスライス活性が必要であることを示している。この論文では、ユニークな生合成経路を持つ特徴的な赤血球系 miRNA である mir-486 を明らかにした。この miRNA の生合成は、Dicer に依存するが、スターストランドを除去するために Argonaute のスライス活性により分解する必要がある。したがって、Ago2 スライス非活性条件では、miR-486-5p は二本鎖の状態で停止しているため、機能的に不活性であ

Graphical Abstract



る。ゲノムワイドな分析は、造血系における主要な Ago2 スライス活性依存的な miRNA として、miR-486 および miR-451 を明らかにした。さらに、mir-486-KO マウスは赤血球障害を示し、mir-486/451 の二重ノックアウトマウスを用いた実験では、造血系において Ago2-CD 細胞自律的な効果を示した。さらに、Ago2 が成熟赤芽球において唯一発現する Argonaute であり、スライス依存的な miRNA を処理するための特殊な環境を反映していることを示した。すなわち、哺乳類の造血系は、スライサー依存性 miRNA 生合成に対して、複数の進化的に保存された生合成経路を有することが明らかとなった。

10. 2018 年 2 月 21 日 (水) 平賀 徹抄読

CD157 Marks Tissue-Resident Endothelial Stem Cells with Homeostatic and Regenerative Properties.

Wakabayashi T, Naito H, Suehiro J, Lin Y, Kawaji H, Iba T, Kouno T, Ishikawa-Kato S, Furuno M, Takara K, Muramatsu F, Weizhen J, Kidoya H, Ishihara K, Hayashizaki Y, Nishida K, Yoder MC, Takakura N.

Cell Stem Cell 22:384-397, 2018

[CD157 は恒常性および再生特性を有する組織常在性内皮幹細胞をマークする](#)

血管新生による新しい血管形成は、組織の酸素要求を満たすために重要である。このプロセスにおける成体幹細胞の役割は不明である。本研究では、多くのマウス器官の大動脈および静脈における組織常在性血管内皮幹細胞 (VESC) のマーカーとして CD157 (bst1、bone marrow stromal antigen 1) を同定した。単一の CD157 陽性 VESC は、in vitro でコロニーを形成し、肝移植でドナー由来の門脈、類洞、および中心静脈内皮細胞を形成する。また、傷害に応答して、VESC は増殖し、血管構造全体を再生し、血管内の内皮階層の存在を支持する。遺伝的 lineage tracing 解析は、VESC が正常な肝臓で 1 年以上に渡り大血管および類洞を維持することや、VESC の移植が血友病マウスモデルにおいて出血性表現型をレスキューすることを明らかにした。我々の知見は、組織常在性 VESC が自己再生能を有し、血管再生能が末梢血管に存在することを示している。

11. 2018 年 2 月 28 日 (水) 上原俊介抄読

NOTCH2 Hajdu-Cheney mutations escape SCF^{FBW7}-dependent proteolysis to promote osteoporosis.

Fukushima H, Shimizu K, Watahiki A, Hoshikawa S, Kosho T, Oba D, Sakano S, Arakaki M, Yamada A, Nagashima K, Okabe K, Fukumoto S, Jimi E, Bigas A, Nakayama KI, Nakayama K, Aoki Y, Wei W, Inuzuka H.

Mol Cell 68:645, 2017

[Hajdu-Cheney 変異 NOTCH2 は SCF^{FBW7} 依存的なタンパク分解を回避し、骨粗鬆症を](#)

促進する

NOTCH2 のヘテロ接合突然変異によって引き起こされる、まれな常染色体異常である Hajdu-Cheney (ハジューチーニー) 症候群 (HCS) は、先端骨溶解、重度の骨粗鬆症、低身長症、神経学的症状、心血管疾患、および多発性嚢胞腎によって臨床的に特徴付けられる。最近の研究で、異常な NOTCH2 シグナル伝達及びそれに伴う破骨細胞の活動亢進が骨関連障害の病因と密接に関連していると同定されたが、正確な分子メカニズムは不明なままである。本論文で、我々は、持続的な破骨細胞活性が NOTCH2 の蓄積に主に起因すること、この蓄積は、C 末を欠失した NOTCH2 が FBW7 媒介性のユビキチン化および分解を回避するためであることを示す。破骨細胞特異的 *Fbw7* 欠損マウスは、Notch2 シグナル伝達の上昇に起因して、HCS を連想させる骨粗鬆症の表現型を呈した。重要なことに、破骨細胞特異的 *Fbw7* 欠損マウスに対する Notch シグナル阻害剤の投与は、進行性骨吸収を緩和した。これらの知見は、HCS の病因の分子的基盤を明らかにし、HCS 患者で観察されるような異常な FBW7 / NOTCH2 経路に関連する骨格障害の潜在的標的治療戦略への臨床的洞察を提供する。

12. 2018 年 2 月 28 日 (水) 川原一郎抄読

Schwann Cell Phenotype Changes in Aging Human Dental Pulp

Couve E, Lovera M, Suzuki K, Schmachtenberg O.

J Dent Res 97:347-355, 2018

高齢者のヒト歯髄におけるシュワン細胞の表現型の変化

シュワン細胞は、末梢神経系における軸索の発生、維持、防御、および再生を支持するグリア細胞である。成人の永久歯歯髄のシュワン細胞の解剖学的な分布、再生、および加齢変化に関しての知見は少ない。本研究は、ヒト若年者と成人の永久歯歯髄のシュワン細胞の変化を、神経線維、樹状細胞および血管と関連付けることを試みた。シュワン細胞は、神経繊維および樹状細胞と関連して多細胞性の神経免疫界面を形成する、無髄型および有髄型のシュワン細胞は、象牙質と歯髄の境界面に顕著なグリアネットワークの形成が示された。シュワン細胞は、S100、グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP)、ミエリン塩基性タンパク質 (MBP)、Sox10、GAP43、および p75NTR マーカーの発現によって有髄、無髄、および分化の表現型を分類した。若年成人の歯において、無髄型シュワン細胞の高密度集団は、象牙芽細胞下層を通過して感覚神経終末と密接に関連していた。GAP43 および p75NTR は、若年成人歯髄では無髄シュワン細胞が高度に発現するが、これらのマーカーの存在は、成人の歯髄において著しく低下した。MBP 発現によって同定される有髄軸索は、主に Raschkow 叢および歯髄中の神経束内に存在するが、それらの密度は、成人の若年成人歯髄と比較して有意に低下した。以上の結果は、高齢者と若年成人の歯髄における神経支配の減少と、歯髄の多細胞神経免疫システムの加齢変化との関連性を示唆した。

13. 2018 年 3 月 7 日（水）高橋直之抄読

Osteoblastic heparan sulfate regulates osteoprotegerin function and bone mass.

Nozawa S, Inubushi T, Irie F, Takigami I, Matsumoto K, Shimizu K, Akiyama H, Yamaguchi Y.

JCI Insight 3(3). pii: 89624, 2018

骨芽細胞ヘパラン硫酸は、オステオプロテゲリン機能および骨量を調節する

骨のリモデリングは、骨形成および再吸収を含む高度に調整されたプロセスであり、このプロセスの不均衡は骨粗鬆症をもたらす。長期のヘパリン療法が骨粗鬆症を引き起こすことは知られており、ヘパリンの生理学的対応物であるヘパラン硫酸（heparan sulfate : HS）が骨量調節に関与していることが示唆されている。しかしながら、成人の骨における内因性 HS の役割は不明である。骨ホメオスタシスにおける HS の役割を決定するために、著者らは、HS 生合成のための必須グリコシルトランスフェラーゼをコードする Ext1 を骨芽細胞において条件的に欠損させた。この条件変異マウスは、重篤な骨減少症を発症した。驚くべきことに、この表現型は、骨形成の障害ではなく、骨吸収の増強によるものであった。著者らは、RANKL の可溶性デコイ受容体であるオステオプロテゲリン（OPG）が、RANKL/RANK シグナル伝達を効率的に阻害するために骨芽細胞表面と会合する必要があり、HS が OPG の細胞表面結合パートナーとして働くことを示した。また、Ext1 のヘテロ接合変異によって引き起こされる multiple hereditary exostoses (MHE)、それは遺伝性骨障を示すが、その患者の骨密度は低下していることを見出した。この研究で明らかにされたメカニズムがヒトの骨量低下に関連するという可能性が示唆された。

14. 2018 年 3 月 7 日（水）嶋田勝光抄読

A keratin scaffold regulates epidermal barrier formation, mitochondrial lipid composition, and activity.

Kumar V, Bouameur JE, Bär J, Rice RH, Hornig-Do HT, Roop DR, Schwarz N, Brodesser S, Thiering S, Leube RE, Wiesner RJ, Vijayaraj P, Brazel CB, Heller S, Binder H, Löffler-Wirth H, Seibel P, Magin TM.

J Cell Biol 211:1057-1075, 2015

ケラチンフィラメントは表皮のバリア形成、ミトコンドリアの脂質組成および活性を制御する

I 型ケラチンや II 型ケラチン欠損マウスは重篤なバリア欠損を示し、表皮は脆弱になり、周産期に死亡することを著者らは明らかにした。次にケラチン欠損マウスから採取された周辺帯を構成するタンパク質の比較より、周辺帯の形成不全はケラチンの欠如が引き起こす可能性を示した。さらに、ケラチン欠損下では周辺帯構成タンパク質である

Sprr2d や Sprr2h や上流の転写因子のアップレギュレーションを認めるにもかかわらず、バリア欠陥が生じることを発見した。最後にケラチンがミトコンドリアの脂質組成や細胞内リン酸化酵素活性を制御することも確認した。著者らの研究により、ケラチンは表皮を機械的な力から保護するためのバリア形成およびミトコンドリア代謝を調節することが証明された。

15. 2018 年 3 月 14 日（水）村上康平抄読

Bone degradation machinery of osteoclasts: An HIV-1 target that contributes to bone loss.

Raynaud-Messina B, Bracq L, Dupont M, Souriant S, Usmani SM, Proag A, Pingris K, Soldan V, Thibault C, Capilla F, Al Saati T, Gennero I, Jurdic P, Jolicoeur P, Davignon JL, Mempel TR, Benichou S, Maridonneau-Parini I, Vérolet C.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 115:E2556-E2565, 2018

骨破壊装置である破骨細胞は HIV-1 の標的として、骨量減少に寄与する

HIV-1 に感染した患者では、骨量の減少がよくみられる。著者らは、骨吸収に特化した細胞である破骨細胞が、ヒト化マウスで、またヒト関節組織の器官培養で HIV-1 に感染することを報告する。In vitro でのヒト破骨細胞への HIV-1 の感染は、感染した T 細胞からより効率的に起きる。HIV-1 感染は、破骨細胞特異的骨分解機構であるシーリングゾーンの構造および機能を改変することによって、ヒト破骨細胞の接着および骨吸収活性を著しく高める。実際にシーリングゾーンは、その基礎単位（すなわちポドソーム）の F-アクチンが増加し、広くなる。ウイルスタンパク質 Nef は、部分的には、ポドソームの調節因子である Src の活性化およびシーリングゾーンとしてのそれらのアセンブリの活性化を介して、HIV-1 が持つ破骨細胞への作用の全てに関与する。また、Nef-トランスジェニックマウスでは破骨細胞数が増加し、骨量減少を示す。さらに、このマウス由来の破骨細胞は高い骨吸収活性を示す。以上の結果から、著者らは、HIV-1 の宿主細胞としての破骨細胞およびこのウイルスによって誘導された骨量減少への病理学的な寄与が、少なくとも部分的に Nef を介することを証明している。

16. 2018 年 3 月 14 日（水）八上公利抄読

Strontium-loaded titania nanotube arrays repress osteoclast differentiation through multiple signalling pathways: In vitro and in vivo studies.

Mi B, Xiong W, Xu N, Guan H, Fang Z, Liao H, Zhang Y, Gao B, Xiao X, Fu J, Li F.

Sci Rep 7:2328, 2018

ストロンチウム担持チタニアナノチューブアレイは、複数のシグナル伝達経路を介して破骨細胞分化を抑制する：インビトロおよびインビボ研究

インプラントが緩むことは、特に骨粗鬆症患者では重要な臨床問題である。これらの患

者において、インプラントは望ましくは骨芽細胞分化を促進し、破骨細胞性吸収を抑制しなければならない。過去の多くの研究結果は、インプラントの表面でストロンチウム (Sr) を負荷されたナノチューブ (NT) 構造が骨芽細胞分化を促進し、石灰化作用を誘発することができることを確認した。しかしながら、我々の知識のおよぶ限りでは、破骨細胞分化と関連した分子機構に対する Sr の効果はまだ報告されない。この研究において、著者らは異なる濃度の Sr を負荷した酸化チタンナノチューブ (TiO₂-NT) コーティングを構成して、細胞接着 (増殖) と分化および破骨細胞の機能に対する効果を分析した。また、著者らは NT-Sr インプラントの役割を卵巣切除されたラット・モデルで調査し、派骨細胞の機能抑制プロセスに関係する経路の多様性を調べた。その結果、NT-Sr は、破骨細胞の分化を IKK β 、I κ B α と NF- κ Bp65 の RANKL によって誘発されたリン酸化を阻害することにより抑制した。また、破骨細胞の機能を Akt/NFATc1 経路を阻害することにより抑制した。そして、骨粗しょう症モデルとして OVX ラットの骨減少を抑制した。これらの所見は、NT-Sr が生体内で破骨細胞活性を阻止することによって骨減少を効果的に防止することを示唆するとまとめている。

17. 2018 年 3 月 28 日 (水) 堀部寛治抄読

Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells.

Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, Pluemsakunthai W, Shukunami C, Iwakura Y, Nakashima T, Okamoto K, Takayanagi H.

Nat Commun 9:701, 2018

骨破壊性 T 細胞による口腔細菌に対する宿主防御

免疫系は、侵入細菌を効率的に根絶するために炎症を誘導する T 細胞と、炎症反応を終了させる炎症抑制性の T 細胞のバランスでなりたつ。自己免疫性の関節炎では、病原性 TH17 細胞が骨破壊および自己免疫性炎症を誘発する。しかし、T 細胞が誘発する骨破壊が生体にとって有益な効果があるかどうかは不明である。この論文では、最も一般的な感染症である歯周炎のマウス実験モデルを用いて、骨破壊性の T 細胞が細菌根絶に重要な役割を果たしていることを示している。絹糸結紮による歯周組織での細菌浸潤は、感染防御に特化した TH17 の産生を誘導する。この TH17 は、口腔粘膜の免疫応答を誘導すると共に、感染巣となった歯を除去するため歯槽骨の破壊をおこなう。つまり、骨破壊性 T 細胞は、病原体からの防御のために歯を喪失させる両刃の剣として機能する。

18. 2018 年 3 月 28 日 (水) 山下照仁抄読

β -aminoisobutyric Acid, L-BAIBA, Is a Muscle-Derived Osteocyte Survival Factor.

Kitase Y, Vallejo JA, Gutheil W, Vemula H, Jaohn K, Yi J, Zhou J, Brotto M, and

Bonewald LF.

Cell Rep 22:1531-1544, 2018

β-アミノイソ酪酸 (L-BAIBA) は 筋由来の骨細胞のサバイバル因子である

運動は、様々な組織や代謝にとって有益である。運動で誘導される筋由来因子 β-アミノイソ酪酸 (BAIBA) は、白色脂肪の褐色脂肪化およびインスリン抵抗性において重要な役割を果たす。本研究では、活性酸素種 (ROS) によって惹き起される骨細胞の細胞死を防止する、骨保護因子としての BAIBA の機能を明らかにする。L-BAIBA は、ROS に起因するミトコンドリアの破壊を防止する点で、エストロゲンまたは N-アセチルシステインよりも強い保護効果が見られた。BAIBA は、Mas 関連 G タンパク質共役受容体 D 型 (MRGPRD) を介してシグナル伝達する。飲料水で供給された BAIBA は、骨細胞のアポトーシスのモデルであるマウスの後肢脱負荷モデルにおいて、骨減少および筋機能喪失を防止した。BAIBA の保護効果は加齢とともに失われたが、筋肉の BAIBA 産生能力の喪失に起因するものではなく、加齢に伴い受容体 Mrgprd 発現が減少していることが原因のようである。これは、加齢に伴い骨への運動効果が弱まることを理解する上で重要である。