

2018年4月5日－5月30日

1. Science 359: 1376-1383, 2018
高血糖症は腸管のバリアの機能不全と腸管感染のリスクを高める
2. J Dent Res doi: 10.1177/0022034518758244, 2018
げっ歯類の下顎切歯の間葉系幹細胞は下顎神経により維持されている
3. Science 357:1047-1052, 2017
Paneth 細胞は、腸の細菌感染時に分泌型オートファジーを介してリゾチームを分泌する
4. J Clin Invest 128:1429-1441, 2018
破骨細胞が分泌するSLIT3は骨吸収および形成を調和する
5. Cell 172:784-796, 2018
非古典的免疫が制御する微生物叢が与える皮膚の免疫および創傷治癒への影響
6. Cell 172:811-824, 2018
ヒト ADAR1 は、内在性 RNA が翻訳シャットダウンを引き起こさないようにする
7. Genes Dev 32:359-372, 2018.
幹細胞ニッチ特異的 Ebf3 は骨髄腔を維持する
8. Nature 553:467-472, 2018
染色体不安定性は、細胞質ゾル DNA 応答を介して転移を促進する
9. J Dent Res doi: 10.1177/0022034518769827, 2018
FGF2 は α SMA+前駆細胞による象牙芽細胞分化を in vivo で強化する
10. Cell Metab 27:588, 2018
内臓脂肪組織の免疫恒常性は脂肪細胞と樹状細胞サブセット間のクロストークにより制御される
11. Proc Natl Acad Sci USA 110:15650-15655, 2013
CYP2R1 は in vivo の 25-hydroxyvitamin D 産生の主要な酵素であるが、他にも 25-水酸化酵素は存在する可能性がある。
12. J Clin Invest 128:1913-1918, 2018
CYP3A4 変異は Vitamin D-dependent rickets (DDR) タイプ 3 を発症する
13. Cell 173:1083-1097, 2018
免疫細胞に対する神経シグナルの阻害はレンサ球菌の侵入による感染を治療する
14. Sci Rep 8:3419, 2018
外因性一酸化窒素はラット歯髄幹細胞の象牙芽細胞分化を促進する

15. Nat Immunol 19:561-570, 2018

セマフォリン 6D の逆方向シグナル伝達は、マクロファージの脂質代謝および抗炎症性形質を制御する

16. Blood 131:1587-1599, 2018

mTOR は ISTAT5 による IRF8 シグナルの抑制を解除することで骨髄における単球の分化を制御

1. 2018年4月4日（水）吉田明弘抄読

Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection.

Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, Zheng D, Soffer E, Blacher E, Braverman S, Tengeler AC, Barak O, Elazar M, Ben-Zeev R, Lehavi-Regev D, Katz MN, Pevsner-Fischer M, Gertler A, Halpern Z, Harmelin A, Amar S, Serradas P, Grosfeld A, Shapiro H, Geiger B, Elinav E.

Science 359: 1376-1383, 2018

高血糖症は腸管のバリアの機能不全と腸管感染のリスクを高める

肥満、糖尿病およびそれらの関連症状は、粘膜面での感染と全身の炎症のリスク増大と関連しているが、それについてはほとんど分かっていない。本論文では、肥満と糖尿病マウスモデルでは高血糖が腸管のバリアの透過性を腸管上皮細胞の GLUT2 依存的な転写リプログラミング（初期化）と細胞間結合の緊密性を変化させることで亢進させることを示す。その結果、高血糖症によるバリアの破綻は全身的に細菌の生産物の取り込みと腸管での感染の拡散を引き起こす。腸上皮特異的 GLUT2 の除去あるいはグルコース代謝の阻害による高血糖症の治療は、バリア機能と細菌の感染を元に回復させる。ヒトにおいては全身の腸内細菌の生産物の取り込みと個人の血糖のコントロールは相関することが、糖化ヘモグロビンレベルで示された。あわせて、高血糖と腸バリア機能は肥満と糖尿病の続発症としての全身の感染と炎症と関連することが示された。

2. 2018年4月4日（水）中村浩彰抄読

Role of the Inferior Alveolar Nerve in Rodent Lower Incisor Stem Cells.

Hayano S, Fukui Y, Kawanabe N, Kono K, Nakamura M, Ishihara Y and Kamioka H.

J Dent Res doi: 10.1177/0022034518758244, 2018

げっ歯類の下顎切歯の間葉系幹細胞は下顎神経により維持されている

歯の発生においては上皮間葉相互作用が幹細胞/前駆細胞の分化に重要である。しかしながら、幹細胞/前駆細胞の起源については不明な点も多く、近年、間葉系幹細胞は細動脈周囲に存在し、神経により維持されていることが報告されている。げっ歯類の切歯は絶えず萌出することから、その形成端には幹細胞が存在すると考えられている。本論文はげっ歯類の切歯において、幹細胞/前駆細胞の維持における神経の関与を示唆するものである。本研究では、下顎切歯を支配する下歯槽神経を切断し、非切断側と比較したところ、切断側では萌出速度が低下していた。また、切断4週後においてμCT解析により歯髓腔内に不透過像がみられ、組織学的には骨様象牙質が形成されていることがわかった。さらに、間葉系幹細胞マーカーである CD90 陽性細胞と上皮系幹細胞のマーカーである p40 陽性細胞を比較したところ、CD90 陽性細胞は下歯槽神経切断側で減少していたのに対し、p40 陽性細胞は差がみられなかった。以上のことから、神経は切歯歯髓の間葉系幹細胞の維持に重要な役割を担っているのではないかと考察している。

3. 2018年4月11日（水）荒井 敦 抄読

Paneth cells secrete lysozyme via secretory autophagy during bacterial infection of the intestine.

Shai Bel, Mihir Pendse, Yuhao Wang, Yun Li, Kelly A. Ruhn, Brian Hassell, Tess Leal, Sebastian E. Winter, Ramnik J. Xavier, Lora V. Hooper
Science 357: 1047–1052, 2017

Paneth 細胞は、腸の細菌感染時に分泌型オートファジーを介してリゾチームを分泌する

腸内の Paneth 細胞は、リゾチームを含む抗菌タンパク質を分泌することによって細菌の侵入を制限する。しかし、侵襲性病原体は、ゴルジ装置を破壊し、分泌を妨げ腸内の抗菌防御を損なう可能性がある。本研究では、細菌感染の間リゾチームが、オートファジーに基づく代替分泌経路である分泌型オートファジーを介して経路変更されることを示す。Paneth 細胞による分泌型オートファジーの誘発には、細菌由来の小胞体（ER）ストレス、先天性リンパ様細胞からの外因性シグナルが必要とされる。ヒトのクローン病のリスク上昇をもたらすオートファジー遺伝子 Atg16L1 の突然変異を有するマウスの Paneth 細胞において、分泌型オートファジーが崩壊した。これらの知見は、腸防御における分泌型オートファジーの役割を明らかにし、クローン病が ER ストレス応答とオートファジーの両方に影響を及ぼす遺伝的変異と関連しているのかを示唆している。

4. 2018年4月11日（水）小出 雅則 抄読

Osteoclast-secreted SLIT3 coordinates bone resorption and formation.

Kim BJ, Lee YS, Lee SY, Baek WY, Choi YJ, Moon SA, Lee SH, Kim JE, Chang EJ, Kim EY, Yoon J, Kim SW, Ryu SH, Lee SK, Lorenzo JA, Ahn SH, Kim H, Lee KU, Kim GS, Koh JM.

J Clin Invest 128:1429-1441, 2018

破骨細胞が分泌するSLIT3は骨吸収および形成を調和する

骨代謝共役とは、骨リモデリングにおいて骨吸収と骨形成が平衡に保たれることである。破骨細胞由来の共役因子が骨芽細胞の機能を調節することが報告されている。この論文では、破骨細胞の分泌タンパクを分取して、骨芽細胞の遊走および増殖を誘導するクラスタリンとしてSLIT3を同定した。SLIT3は軸索誘導分子であり、 β -カテニンを活性化することによって骨芽細胞を活性化した。更に、SLIT3はオートクラインに破骨細胞分化を抑制して骨吸収を阻害した。Slit3またはその受容体であるRobo1が欠損したマウスは、骨形成の減少および骨吸収の増加により骨減少症を呈した。神経特異的なSlit3欠損または骨芽細胞特異的Slit3欠損マウスは正常な骨量を呈した。一方、破骨細胞特異

的Slit3欠損マウスは骨量の減少を呈した。つまり、SLIT3は骨代謝の局所因子として重要である。ヒト閉経後女性において、血中の高SLIT3レベルは骨量の増加と相関していた。更に、切断型rSLIT3の投与は、マウスの卵巣摘出後の骨損失を回復させた。これらの結果は、SLIT3は骨形成を誘導し、骨吸収を阻害することにより骨を増加させることを明らかにした。SLIT3は新たな骨疾患の治療標的となることを示した、興味深い知見である。

5. 2018年4月18日（水）村上康平 抄読

Non-classical Immunity Controls Microbiota Impact on Skin Immunity and Tissue Repair.

Linehan JL, Harrison OJ, Han SJ, Byrd AL, Vujkovic-Cvijin I, Villarino AV, Sen SK, Shaik J, Smelkinson M, Tamoutounour S, Collins N, Bouladoux N, Dzutsev A, Rosshart SP, Arbuckle JH, Wang CR, Kristie TM, Rehermann B, Trinchieri G, Brenchley JM, O'Shea JJ, Belkaid Y.

Cell 172:784–796, 2018

[非古典的免疫が制御する微生物叢が与える皮膚の免疫および創傷治癒への影響](#)

哺乳動物の皮膚のバリア表面は、多数の微生物によって構成的にコロニー形成される。著者らは、微生物が免疫系によってどのように感知され、そしてどのような反応を起こすかを調べた。ここでは、皮膚で共生関係にある微生物が、非古典的 MHC クラス I 分子に限定された様式で T 細胞応答を誘導し得ることを示している。これらの応答は、炎症から切り離され、病原体が集簇させる細胞とは全く異なる。共生的に集簇する T 細胞は免疫制御および創傷治癒に関する遺伝子発現を有し、またエフェクター遺伝子の発現によって特徴付けられる。このように、非古典的な MHC I に限定された共生体特異的免疫応答は、病原体に対する保護を促進するだけでなく、皮膚の創傷治癒を促進する。従って、微生物は、抗菌機能と組織修復とを結合させる高度に生理学的かつ多面的な適応免疫を誘導することができる。本研究はまた、進化的に古くからある免疫系の非古典的な MHC クラス I 分子が、微生物の恒常性を高めることができることも明らかにしている。

6. 2018年4月18日（水）三好智博 抄読

Human ADAR1 Prevents Endogenous RNA from Triggering Translational Shutdown.

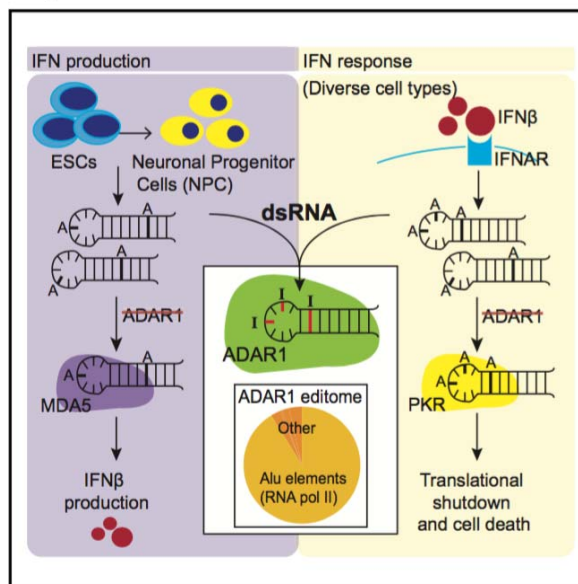
Chung H, Calis JJA, Wu X, Sun T, Yu Y, Sarbanes SL, Dao Thi VL, Shilvock AR, Hoffmann HH, Rosenberg BR, Rice CM.

Cell 172:811-824, 2018

[ヒト ADAR1 は、内在性 RNA が翻訳シャットダウンを引き起こさないようにする](#)

タイプIインターフェロン（IFN）は、宿主センサーが外来核酸を検出する際に発生されますが、センサーがどのようにして二本鎖 RNA（dsRNA）などの非自己核酸と自己を区別するかは不明である。dsRNA のアデノシン-イノシン編集酵素である ADAR1 の突然変異は、自発的なインターフェロン産生および神経学的後遺症に関連する自己炎症性疾患である Aicardi- Goutieres 症候群を引き起こす。我々は、ADAR1 ノックアウトヒト細胞を作製し、ADAR1 基質および機能を探索した。ADAR1 は主に RNA ポリメラーゼ II（pol-II）転写 RNA において Alu を編

Graphical Abstract



集したが、pol-III で転写された Alu は編集しなかった。IFN 応答における ADAR1 は、dsRNA センサーである PKR の過活性化を阻害することによって翻訳停止を遮断した。内因性 RNA が PKR を活性化するのを完全に防ぐためには、ADAR1 の dsRNA 結合と触媒活性が必要である。注目すべきことに、ADAR1 ノックアウトニューロン前駆細胞は、MDA5（dsRNA センサー）依存性の自発的なインターフェロン産生、PKR 活性化、および細胞死を示した。したがって、ヒト ADAR1 は、自己 RNA と非自己 RNA の検出を制御し、自己炎症を回避しながら病原体の検出を可能にする。

7. 2018 年 4 月 25 日（水）平賀 徹 抄読

Stem cell niche-specific Ebf3 maintains the bone marrow cavity.

Seike M, Omatsu Y, Watanabe H, Kondoh G, Nagasawa T.

Genes Dev 32:359-372, 2018.

幹細胞ニッチ特異的 Ebf3 は骨髄腔を維持する

骨髄は、骨表面間の空間を満たす組織である。造血幹細胞（HSC）は、骨髄腔内のニッチとして知られる特殊な微小環境によって維持される。CXC chemokine ligand 12（CXCL12）-abundant reticular（CAR）細胞またはレプチン受容体陽性（LepR⁺）細胞と呼ばれる間葉細胞は、骨髄で骨芽細胞を生じる HSC ニッチの主要な細胞成分である。しかしながら、ほとんどの CAR/LepR⁺細胞において、HSC ニッチおよび骨髄腔を維持するために骨形成がどのように抑制されるかは依然として不明である。ここでは、

lineage trace を用いて、転写因子 early B-cell factor 3 (Ebf3) が CAR/LepR⁺細胞において特異的に発現され、Ebf3 発現細胞が成体骨髄において自己再生能を有する間葉系幹細胞であることを見出した。CAR/LepR⁺細胞で Ebf3 が欠損すると、HSC ニッチ機能が著しく損なわれ、老化したマウスでは骨が増加し骨硬化性となる。Ebf1 および Ebf3 を欠くマウスでは、乳児骨髄中に正常形態を示す CAR/LepR⁺細胞は豊富に存在するものの、それらのニッチ機能は著しく損なわれ、HSC は枯渇する。骨硬化は週齢に伴い進行し、早期成体では骨髄腔の完全な閉塞をきたす。また、Ebf1/Ebf3 欠損により、CAR/LepR⁺細胞は HSC ニッチ因子発現が低下した骨芽細胞に分化する。したがって、HSC 細胞ニッチは、①HSC ニッチの形成、②自身の骨芽細胞への分化抑制、および③HSC のためのスペース維持、のために必要とされる Ebf3 を発現する。

8. 2018 年 4 月 25 日 (水) 尾崎友輝 抄読

Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response.

Bakhoun SF, Ngo B, Laughney AM, Cavallo JA, Murphy CJ, Ly P, Shah P, Sriram RK, Watkins TBK, Taunk NK, Duran M, Pauli C, Shaw C, Chadalavada K, Rajasekhar VK, Genovese G, Venkatesan S, Birckbak NJ, McGranahan N, Lundquist M, LaPlant Q, Healey JH, Elemento O, Chung CH, Lee NY, Imielenski M, Nanjangud G, Pe'er D, Cleveland DW, Powell SN, Lammerding J, Swanton C, Cantley LC.

Nature 553:467-472, 2018

[染色体不安定性は、細胞質ゾル DNA 応答を介して転移を促進する](#)

染色体不安定性 (CIN) は、有糸分裂において染色体分離不全を引き起こす原因であり、癌の特徴である。CIN は腫瘍促進因子として知られているが、腫瘍の転移における役割については不明である。この論文では、CIN が細胞質 DNA に対する腫瘍細胞自律応答を維持することによって転移を促進することを示す。染色体分離不全は、ゲノム DNA が細胞質に流出する微小核を作り出す。これは、cGAS-STING (cyclic GMP-AMP 合成酵素 : IFN 遺伝子の刺激因子) 細胞質 DNA 感知経路およびその下流の非古典的 NF-κB シグナルの活性化を誘導する。CIN を遺伝的に抑制すると、高度な異数性腫瘍モデルにおいてさえも転移を著しく遅延させるが、連続した染色体分離不全は細胞浸潤および転移を STING 依存的に促進する。染色体的に不安定な腫瘍細胞は、致死的な上皮応答を細胞質 DNA に逆転させることにより、自然免疫経路の慢性的な活性化を遠隔臓器に拡散する。

9. 2018 年 5 月 9 日 (水) 川原一郎 抄読

FGF2 Enhances Odontoblast Differentiation by αSMA+ Progenitors In Vivo.

Vidovic-Zdrilic I, Vining KH, Vijaykumar A, Kalajzic I, Mooney DJ, Mina M.

J Dent Res doi: 10.1177/0022034518769827, 2018

FGF2 は α SMA+前駆細胞による象牙芽細胞分化を *in vivo* で強化する

象牙芽細胞が α SMA 陽性の血管周皮細胞に由来すると言われることから、この研究では、線維芽細胞成長因子 2 (FGF2) に α SMA を発現する血管周皮細胞の早期および限定条件の曝露の影響を調べることで、象牙質の修復に対する FGF2 の有効性を確認した。誘導性 Cre-loxP によるマウス臼歯における実験的な歯髄損傷モデルを用いて、修復象牙質形成を誘導した。結果は、露髄部に外因性 FGF2 の早期送達により、 α SMA-tdTomato 陽性細胞の増殖および象牙芽細胞への分化促進が見られた。さらに、FGF2 処理された歯髄中の修復象牙質（デンチンブリッジ）では、Dsp⁺ 陽性象牙芽細胞数の増加と、BSP 陽性骨芽細胞の欠如が見られた。 α SMA-tdTomato 陽性細胞に由来する象牙芽細胞の数の増加および骨芽細胞を欠いた修復象牙質の形成が認められたことから、歯髄における早期前駆細胞からの象牙芽細胞分化に対する FGF シグナル伝達の刺激効果が確認された。

10. 2018 年 5 月 9 日（水）上原俊介 抄読

Visceral Adipose Tissue Immune Homeostasis Is Regulated by the Crosstalk between Adipocytes and Dendritic Cell Subsets.

Macdougall CE, Wood EG, Loschko J, Scagliotti V, Cassidy FC, Robinson ME, Feldhahn N, Castellano L, Voisin MB, Marelli-Berg F, Gaston-Massuet C, Charalambous M, Longhi MP.

Cell Metab 27:588, 2018

内臓脂肪組織の免疫恒常性は脂肪細胞と樹状細胞サブセット間のクロストークにより制御される

内臓脂肪組織 (VAT) は、全身のエネルギー恒常性の統合において複数の役割を有する。さらに、VAT は現在、免疫監視機構および宿主防御に直接的役割を果たす自然免疫および適応免疫細胞が存在する免疫部位と考えられている。我々は、VAT に存在するコンベンショナル樹状細胞 (cDC) が、脂肪細胞分化に関与する経路のアップレギュレーションによって免疫寛容原性表現型を獲得することを報告する。cDC1 における Wnt/ β -カテニン経路の活性化は IL-10 産生を誘導するが、cDC2 における PPAR γ 経路のアップレギュレーションは、cDC2 の活性化を直接抑制する。これらが合わさって、肥満が誘発する慢性炎症およびインスリン抵抗性の発症を遅延させるインビボでの抗炎症環境を促進する。長期にわたる過剰栄養下では、脂肪細胞の生物学的な変化が β -カテニンおよび PPAR γ シグナルの活性化を抑制し、VAT における炎症に寄与する。

11. 2018 年 5 月 16 日（水）高橋直之 抄読

CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production *in vivo*.

Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, Jones G, Deluca HF.

Proc Natl Acad Sci USA 110:15650-15655, 2013

CYP2R1 は in vivo の 25-hydroxyvitamin D 産生の主要な酵素であるが、他にも 25-水酸化酵素は存在する可能性がある。

長い間ビタミン D の 25 位を水酸化する肝臓の酵素は、CYP27A1 であると記載されてきた。最近多くの臨床データは、ビタミン D の 25 位を水酸化する肝臓の酵素は CYP27A1 ではな、CYP2R1 であると指摘されている。しかし、この仮説が正しいか検証されていない。そこで著者らは、Cyp2r1 欠損マウスを新たに作り、Cyp2r1 欠損マウス、Cyp27a1 欠損マウス（既存）、および Cyp2r1 と Cyp27a1 のダブル欠損マウスのビタミン D 代謝を解析した。Cyp27a1 欠損マウスの血清 25(OH)D₃ 値は逆に高値を示した。一方、Cyp2r1 欠損マウスおよび Cyp2r1-Cyp27a1 ダブル欠損マウスの血清 25(OH)D₃ 値は著しく低下していた。興味深いことに、血清中の 1α,25(OH)₂D₃ レベルはどのマウスにおいても変化しなかった。また、これらのマウスはどれもクル病・骨軟化症を発症しなかった。以上より、ビタミン D の 25 位を水酸化する肝臓の酵素は Cyp2r1 であると結論した。また、未知の酵素がビタミン D の 25-水酸化反応に関わる可能性が指摘された。

12. 2018 年 5 月 16 日（水）高橋直之 抄読

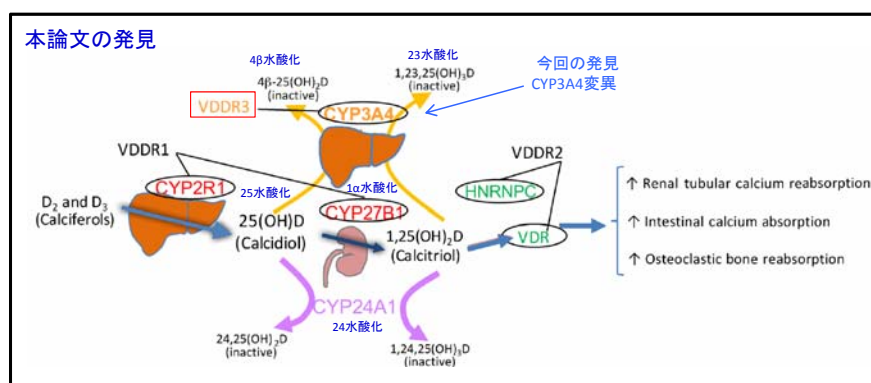
CYP3A4 mutation causes vitamin D-dependent rickets type 3.

Roizen JD, Li D, O'Lear L, Javaid MK, Shaw NJ, Ebeling PR, Nguyen HH, Rodda CP, Thummel KE, Thacher TD, Hakonarson H, Levine MA.

J Clin Invest 128:1913-1918, 2018

CYP3A4 変異は Vitamin D-dependent rickets (DDR) タイプ 3 を発症する

ビタミン D 依存性くる病 (Vitamin D-dependent rickets, VDDR) としては、ビタミン D の活性化を低下させる変異である VDDR I 型およびビタミン D 受容体



応答性を低下させる変異である VDDR II 型が知られている。本研究では、ビタミン D 代謝物 25(OH)D および 1,25(OH)₂D の血清レベルが低下する二人の患者が詳細に解析された。どちらの患者も、VDDR I 型および VDDR II 型を引き起こす遺伝子変異は認められなかった。エクソンシーケンス解析より、二人の患者は、コレステロール代謝

に関わる CYP3A4 遺伝子にミスセンス変異を持つことが明らかにされた。それは、基質認識部位 4 (SRS-4) の立体配座を変化させる c.902T> C (p.I301T) のミスセンス変異であった。両親や兄弟には、その変異は認められなかったため、患者本人におきた突然変異に起因すると結論された。in vitro 実験において、変異体 CYP3A4 の活性が評価された。変異体 CYP3A4 は、強力に 1,25(OH)₂D を不活性化した。1,25(OH)₂D の主要な不活性化酵素はビタミン D の 24 位を水酸化する CYP24A1 である。変異体 CYP3A4 は CYP24A1 よりも 2 倍ほど強い不活性化活性を示した。以上の知見は、ビタミン D 代謝物の不活性化を加速することの起因する DDR が存在することを実証したものである。著者らは、この新しいタイプの DDR を VDDRⅢ型に位置づけられると提唱している。

13. 2018 年 5 月 23 日 (水) 吉田明弘 抄読

Blocking Neuronal Signaling to Immune Cells Treats Streptococcal Invasive Infection
Pinho-Ribeiro FA, Baddal B, Haarsma R, O'Seaghdha M, Yang NJ, Blake KJ, Portley M, Verri WA, Dale JB, Wessels MR, Chiu IM.
Cell 173:1083-1097, 2018

[免疫細胞に対する神経シグナルの阻害はレンサ球菌の侵入による感染を治療する](#)

バリア組織で神経系、免疫系と病原性細菌は密接に相互作用する。本研究では、病原性細菌である *Streptococcus pyogenes* (化膿性レンサ球菌) は自身の生存促進のために免疫応答における疼痛—神経系による制御を乗っ取ることを発見した。壊死性筋膜炎は生命を脅かす軟組織の感染症であるが、疼痛は初期の身体的病状に比べて激しい。壊死性筋膜炎の原因である *S. pyogenes* はストレプトリジン S(SLS)を分泌し、直接侵害受容器を活性化し、感染の間疼痛を誘発する。侵害受容器は同様に神経ペプチドであるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)を感染組織に放出する。CGRP は好中球の病巣への遊走と *S. pyogenes* の貪食を阻害する。ボツリヌス神経毒 A と CGRP は DRG ニューロンを介した宿主生体防御の抑制を阻害する。このことにより、レンサ球菌の壊死性感染症を予防及び治療できる。末梢神経系を標的とし、神経—免疫相互作用を阻害することは重度な侵入性細菌感染症を治療する方法である。

14. 2018 年 5 月 23 日 (水) 原 弥革力抄読

Exogenous nitric oxide stimulates the odontogenic differentiation of rat dental pulp stem cells.
Sonoda S, Mei YF, Atsuta I, Danjo A, Yamaza H, Hama S, Nishida K, Tang R, Kyumoto-Nakamura Y, Uehara N, Kukita T, Nishimura F, Yamaza T.
Sci Rep 8:3419, 2018

[外因性一酸化窒素はラット歯髓幹細胞の象牙芽細胞分化を促進する](#)

一酸化窒素（NO）は、生理学的および病理学的条件下の両方で、歯髄組織において中心となる調節的役割を果たすと考えられている。しかしながら、歯髄幹細胞（DPSC）における NO の機能についてはほとんど知られていない。私たちはラット歯髄幹細胞（rDPSCs）の象牙芽細胞分化能に対する NO ガス放出ドナー（NOC-18）の直接作用を調べた。 NOC-18 の存在下で、rDPSC は、長い細胞質突起および分極した核を有する象牙芽細胞様細胞に形質転換した。 NOC-18 処理は、アルカリホスファターゼ活性を高め、象牙質様の石灰化組織形成を増強し、rDPSC における Runx2、Dmp1 および Dspc などのいくつかの象牙芽細胞特異的遺伝子の発現レベルを高めた。対照的に、NO スカベンジャーである Carboxy-PTIO は、rDPSC の象牙芽細胞分化能を完全に抑制した。この NO 促進性象牙芽細胞分化は、rDPSC における TNF-NF- κ B 経路によって活性化された。さらに in vivo での研究は、歯の窩洞における NOC-18 の使用が、窩洞直下の歯髄組織で初期ニトロチロシン発現に伴う第三象牙質形成を促進することを実証した。まとめると、本研究の知見は外因性 NO が rDPSC の象牙芽細胞分化能を直接誘導することを示し、NO ドナーが歯内治療における既存の覆髄剤に代わる新しい治療を提供することを示唆している。

15. 2018 年 5 月 30 日（水）村上康平抄読

Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization

Kang S, Nakanishi Y, Kioi Y, Okuzaki D, Kimura T, Takamatsu H, Koyama S, Nojima S, Nishide M, Hayama Y, Kinehara Y, Kato Y, Nakatani T, Shimogori T, Takagi J, Toyofuku T, Kumanogoh A.

Nat Immunol 19: 561-570, 2018

セマフォリン 6D の逆方向シグナル伝達は、マクロファージの脂質代謝および抗炎症性形質を制御する

炎症性または抗炎症状態へのマクロファージの polarization は、代謝要求が異なり、mTOR シグナル伝達が重要な役割を果たす。しかしながら、mTOR がマクロファージの polarization を促進するために代謝状態をどのように調節するかは依然として不明である。ここでは、mTOR-Semaphorin 6D (Sema6D) -ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR γ) 軸がマクロファージの polarization において重要な役割を果たすことを示す。 mTOR の阻害または Sema6D の欠失により、PPAR γ の発現は低下し、抗炎症性マクロファージへの polarization を阻害した。レセプター Plexin-A4 のマクロファージ発現が、Sema6D による抗炎症性 polarization の原因であることを同定した。また著者らは、Sema6D の細胞質領域と会合するチロシンキナーゼ c-Abl が PPAR γ 発現に必要であることを見出した。さらに、Sema6D は腸内常在 CX3CR1^{hi} マクロファージの生成にも重要であり、大腸炎の発症を予防する。まとめると、これらの知見は、PPAR γ

を介したマクロファージの polarization、免疫および代謝における Sema6D 逆方向シグナル伝達の重要な役割を示す。

16. 2018 年 5 月 30 日（水）荒井 敦抄読

mTOR masters monocyte development in bone marrow by decreasing the inhibition of STAT5 on IRF8.

Zhao Y, Shen X, Na N, Chu Z, Su H, Chao S, Shi L, Xu Y, Zhang L, Shi B, Zhao Y.

Blood 131:1587-1599, 2018

[mTOR は ISTAT5 による IRF8 シグナルの抑制を解除することで骨髄における単球の分化を制御](#)

単球およびマクロファージは、病原体からの防御、死細胞または細胞破片を除去し、創傷治癒において重要な役割を果たす。mTOR 阻害剤ラパマイシン（RPM）は、臓器移植または腫瘍を有する患者を治療するために臨床において広く使用されている。しかし、単球/マクロファージの発生における mTOR の役割は明らかにされていない。本論文では、mTOR は単球/マクロファージ発生を本質的に制御することを SCID（免疫不全）マウス、mTOR 欠損マウス、および混合キメラマウスにおける mTOR 阻害から生じる CD11b+F4/80+細胞の減少、およびインビトロコロニー形成によって証明した。しかしながら、Lyzs-mTOR ノックアウトマウスは正常レベルの単球/マクロファージを示し、mTOR は単球/マクロファージの生存および成熟に必須ではないことを示した。さらに、mTOR 欠損が、CD115(M-CSFR)発現を転写および翻訳レベルで有意に減少させることを示した。分子メカニズム解析では、mTOR 欠損によって引き起こされる単球/マクロファージの分化は、主に STAT5 の過剰発現に伴う IRF8 のダウンレギュレーションの結果であることが明らかとなった。しかし細胞代謝およびオートファジーの結果ではないことが示された。本研究は、mTOR が、STAT5-IRF8 依存性 CD115 発現経路を調節することにより、初期段階における単球/マクロファージ分化を制御することを示した。これらのことから、RPM の長期間の使用は、骨髄における骨髄前駆細胞の欠損を引き起こし得可能性が示唆された。