

2018年6月6日－7月25日

1. J Bone Miner Res doi: 10.1002/jbmr.3436. [Epub ahead of print], 2018  
WAIF1 は、CTHRC1 と結合することで骨吸収と骨形成をリンクする細胞表面タンパク質である
2. Cell Stem Cell 22:668–683, 2018  
粘膜下腺の筋上皮細胞は気道損傷後の修復過程において幹細胞として機能する
3. Nat Med 24:823-833, 2018  
骨の内皮細胞を標的とした骨喪失の改善
4. Nature 557:564-569, 2018  
RSPO2 は RNF43 と ZNRF3 を阻害し、LGR4/5/6 非依存的に四肢の発達を制御する
5. Nat Med 24: 782-791, 2018 骨髄でのアドレナリン作動性神経の変性は造血幹細胞ニッチの老化を引き起こす
6. Cell 173:906-919, 2018  
RIG-I フィードバックによって誘導される宿主 lncRNA の自己認識は、自然免疫応答を抑制する
7. Cell 173:1135-1149, 2018  
ビタミン D は  $\beta$  細胞を保護するために BAF 複合体を切り替える
8. J Dent Res 97:835-843, 2018  
Bone morphogenetic protein 2 は早期歯鉱化を調整する
9. Nat Immunol doi: 10.1038/s41590-018-0134-y. [Epub ahead of print], 2018  
IL-17A でなく IL-17F は腸内細菌叢を改善し、制御性 T 細胞を誘導することで大腸炎を予防することができる
10. J Exp Med 211:869-886, 2014  
IKK $\beta$  は炎症と肥満およびアテローム性動脈硬化症を結ぶ因子である
11. JCI Insight 3: pii: 96660, 2018  
IKK $\beta$  は間葉系幹細胞の分化を調節する  $\beta$ -カテニンキナーゼである
12. Oral Dis 20: 616–623, 2014  
慢性歯周炎患者におけるトランスグルタミナーゼ遺伝子の発現量
13. Cell Physiol Biochem 45:429-445, 2018

微小重力環境への長期間曝露後、血管内皮細胞の細胞凝集塊形成および血管新生  
に関する重要なタンパク質について

14 Nature 558:136-140, 2018

Beclin1-BCL2 オートファジー調節複合体の破壊は、マウスの寿命を促進する

15 Cell Rep. 23:3102-3111, 2018

マウス切歯における間葉系幹細胞から分化した TAC の調節機構

16. Bone Res 6:21, 2018

一次繊毛での副甲状腺ホルモンシグナリングは TGF- $\beta$  を活性化して、椎間板の恒常  
性の維持に寄与する

17. Nat Commun 9:2557, 2018

骨細胞の酸素濃度センサーは、スクレロシン発現のエピジェネティックな制御を介し  
て骨量の増減を決めている

2018年6月6日－7月25日

1. 2018年6月6日(水) 山下照仁抄読

WAIF1 Is a Cell-Surface CTHRC1 Binding Protein Coupling Bone Resorption and Formation.

Matsuoka K, Kohara Y, Naoe Y, Watanabe A, Ito M, Ikeda K, Takeshita S.

J Bone Miner Res doi: 10.1002/jbmr.3436. [Epub ahead of print], 2018

[WAIF1 は、CTHRC1 と結合することで骨吸収と骨形成をリンクする細胞表面タンパク質である](#)

破骨細胞由来 CTHRC1 は骨芽細胞分化を促進するが、そのメカニズムは不明である。本研究により、CTHRC1 に結合する細胞表面タンパク質として、Wnt 活性化阻害因子 1 (WAIF1) /5T4 を同定した。WAIF1 をコードする Tpbp 遺伝子は、脳および骨に豊富に発現する一方、他の組織では発現しておらず、Cthrc1 遺伝子と同様な発現パターンを示した。骨髄間質細胞における Tpbp 遺伝子の欠失により、CTHRC1 の結合が減少し、CTHRC1 刺激による MEK/ERK/PKCδ 活性化を介するアルカリホスファターゼ活性が減少した。これらは、CTHRC1 によってトリガーされる新規な WAIF1/PKCδ/ERK 経路を示唆した。予想外なことに、骨芽細胞系譜特異的な Tpbp 遺伝子欠損マウスでは、骨における Rankl 発現が抑制され、骨形成および骨吸収の両方が低下していた。重要な点は、Tpbp 遺伝子欠損マウスでは、RANKL 単回投与で誘導した骨吸収後の骨量回復が損なわれており、破骨細胞特異的 Cthrc1 遺伝子欠損と同様の表現型を再現していた。以上の結果より、破骨細胞由来 CTHRC1 が間質細胞上の WAIF1 へ結合することは、PKCδ-ERK 骨芽細胞形成シグナルを活性化し、骨リモデリングにおける骨吸収と骨形成を橋渡しするのに重要である。

2. 2018年6月6日(水) 中村浩彰 抄読

Myoepithelial Cells of Submucosal Glands Can Function as Reserve Stem Cells to Regenerate Airways after Injury.

Tata A, Kobayashi Y, Chow RD, Tran J, Desai A, Massri AJ, McCord TJ, Gunn MD and Tata PR.

Cell Stem Cell 22:668–683, 2018

[粘膜下腺の筋上皮細胞は気道損傷後の修復過程において幹細胞として機能する](#)

生体は損傷を受けると組織幹細胞から様々な細胞を分化させて、組織を修復する。しかし、組織幹細胞の存在部位や分化過程における制御機構については不明な点が残されている。本論文はシングルセル RNA シークエンシング法および細胞系譜追跡法 (lineage tracing) を用いて、気道損傷後の再生・修復過程について解析し、粘膜下腺 (SMG) の筋上皮細胞が、移動、増殖、分化して、気道粘膜上皮 (SE) を修復することを明らかにしたものである。

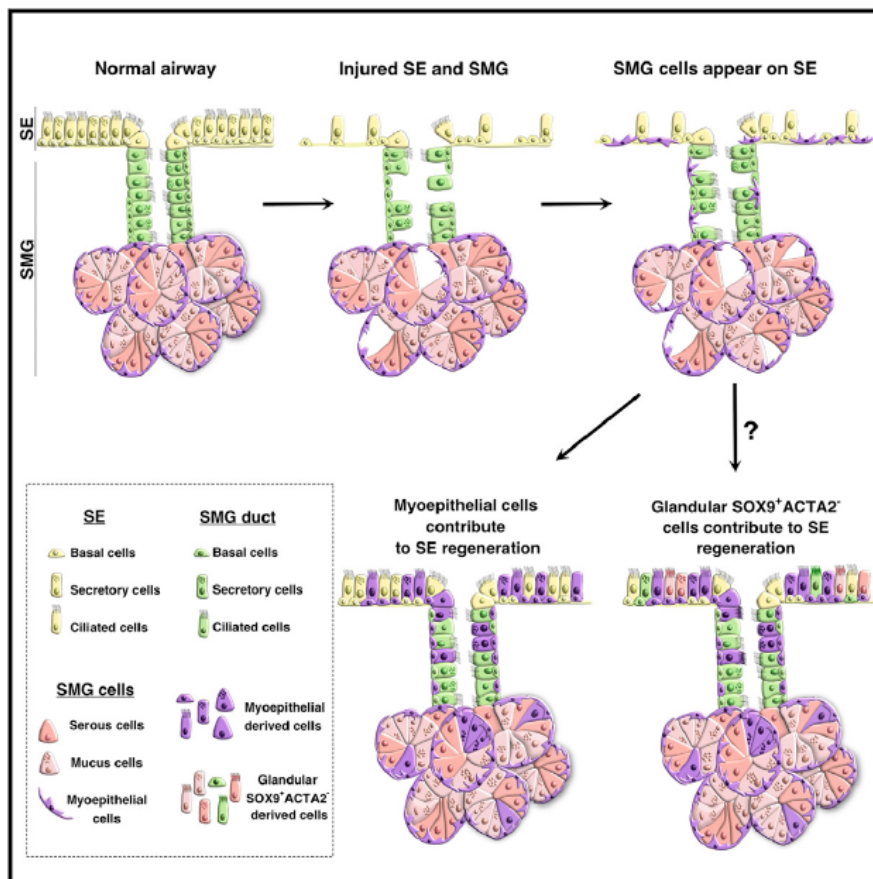


図 1

ナフタレン誘発性気道上皮損傷モデルの修復過程において、生理的にはみられない SOX9 と ACTA2 ( $\alpha$ -smooth muscle actin) 発現細胞が気道粘膜上皮に出現する。SOX9 と ACTA2 は筋上皮細胞マーカーであり、Sox9-tdT と Acta2-tdT マウスを用いて lineage tracing を行ったところ、筋上皮細胞は多分化能を有し、気道粘膜上皮の基底細胞、線毛細胞、杯細胞、粘膜下腺の粘液細胞、漿液細胞に分化することが明らかとなった (図 1)。また、気道粘膜上皮を剥離後、ACTA2 陽性の筋上皮細胞を移植すると、線毛細胞や杯細胞に分化することも *ex vivo* 実験で明らかにしている。さらに、Krt5-creER::Sox9<sup>fl/fl</sup> マウスを用いた解析により、筋上皮細胞から気道粘膜上皮への移動、増殖、分化過程には転写因子 SOX9 が重要な役割を担っていることを示唆している。

著者らは粘膜下腺の筋上皮細胞が幹細胞としての特徴を有しており、気道粘膜上皮の再生治療における供給源として有用であると結論付けている。一方、腺組織の腫瘍は多様な組織型を呈することを考慮すると、本論文は多分化能を持つ筋上皮細胞と癌化との関連性を想起させる点でも興味深い。

### 3. 2018年6月13日(水)小出雅則抄読

Targeting skeletal endothelium to ameliorate bone loss.

Xu R, Yallowitz A, Qin A, Wu Z, Shin DY, Kim JM, Debnath S, Ji G, Bostrom MP, Yang X, Zhang C, Dong H, Kermani P, Lalani S, Li N, Liu Y, Poulos MG, Wach A, Zhang Y, Inoue K, Di Lorenzo A, Zhao B, Butler JM, Shim JH, Glimcher LH, Greenblatt MB.

Nat Med 24:823-833, 2018

#### 骨の内皮細胞を標的とした骨喪失の改善

骨形成を積極的に調節するCD31/endomucin 高発現 (CD31hiEMCNhi) 血管内皮細胞サブセットが同定されている。しかし、CD31hiEMCNhi 内皮細胞が骨形成を促進する機序は不明である。以前に、著者らはアダプタータンパク質 Schnurri3 (SHN3) が骨芽細胞活性の抑制因子であることを報告した。Shn3 欠損マウスは骨形成の促進を伴う、高度の骨量増加を呈する(2006 Science)。本論文で、Shn3 骨芽細胞特異的欠損マウスは、CD31hiEMCNhi 内皮細胞が高発現することを見出した。遺伝子発現解析により、SLIT3 が骨芽細胞由来のSHN3 調節性血管新生因子であることを同定した。Slit3 欠損マウスは、CD31hiEMCNhi 内皮細胞の発現低下および骨形成障害による骨量低下を呈した。Shn3-Slit3-二重欠損マウスは、Shn3 欠損マウスの高骨量や血管内皮マーカの高発現を喪失させた。これらの結果は、骨芽細胞と血管内皮細胞が共役して骨形成を促進する可能性を示した。更に、骨折モデルにおいてrSLIT3の投与は骨折治癒を促進した。しかしながら、骨組織においてSLIT3を主に分泌するのは破骨細胞である(2018 JCI)という報告もあり、SLIT3の供給細胞については今後の検証が待たれる。

### 4. 2018年6月13日(水)小林泰浩抄読

RSPO2 inhibition of RNF43 and ZNRF3 governs limb development independently of LGR4/5/6.

Szenker-Ravi E, Altunoglu U, Leushacke M, Bosso-Lefèvre C, Khatoo M, Thi Tran H, Naert T, Noelanders R, Hajamohideen A, Beneteau C, de Sousa SB, Karaman B,

Latypova X, Başaran S, Yücel EB, Tan TT, Vlaminck L, Nayak SS, Shukla A, Girisha KM, Le Caignec C, Soshnikova N, Uyguner ZO, Vleminckx K, Barker N, Kayserili H, Reversade B.

Nature 557:564-569, 2018

#### RSPO2 は RNF43 と ZNRF3 を阻害し、LGR4/5/6 非依存的に四肢の発達を制御する

4 つの R-スポンジン分泌リガンド(RSPO1-RSPO4)は、それらの受容体ファミリー、LGR4、LGR5 および LGR6 受容体を介して作用し、WNT のシグナル伝達を増幅する。本論文は、ヒトにおける劣性 RSPO2 突然変異を報告した。RSPO2 突然変異は、肺形成異常および四肢の完全な欠如を特徴とするテトラアメリア症候群を引き起こした。機能的な研究は、RSPO2 の LGR4/5/6 受容体および RNF43 および ZNRF3 膜貫通 E3 リガーゼへの結合障害および四肢形成不全の重症度と相関する WNT シグナルの減少を明らかにした。しかし、予想外にもマウスにおける Lgr4、Lgr5 および Lgr6 の全身性トリプルノックアウトマウスは、無四肢症などの既知の Rspo2 または Rspo3 機能喪失で認められる表現形を示さなかった。さらに、Lgr4/5/6トリプルノックアウト細胞における外因性 RSPO2 または RSPO3 の添加実験と内因性の RSPO2/3 のノックダウン実験は、Lgr4/5/6 がなくても、RSPO2 または RSPO3 が依然として WNT 反応を増幅することを示した。代わりに、我々は、ツメガエル胚の rnf43 と znrf3 を同時に欠失させると、重複肢の伸長が誘導されることを見出した。以上の結果は、LGR4/5/6 レセプター非依存性に RSPO2 が、RNF43 および ZNRF3 に対する直接拮抗リガンドとして働き、これらの分子は四肢の特徴を制御するマスタースイッチを構成することを示した。これらの知見は、再生医療および WNT 関連した癌治療に直接的な影響を与えるであろう。

5. 2018 年 6 月 20 日(水) 平賀 徹 抄読

Adrenergic nerve degeneration in bone marrow drives aging of the hematopoietic stem cell niche.

Maryanovich M, Zahalka AH, Pierce H, Pinho S, Nakahara F, Asada N, Wei Q, Wang X, Ciero P, Xu J, Leftin A, Frenette PS.

Nat Med 24: 782-791, 2018

#### 骨髄でのアドレナリン作動性神経の変性は造血幹細胞ニッチの老化を引き起こす

造血幹細胞(HSC)の老化はその再生能や分化多能性の低下に関連しており、血液疾患発生の一因となっている。最近、骨髄微小環境が HSC の老化に影響を及ぼすと考えられるよう

になったが、その基盤にある機構はほとんど分かっていない。本論文では、HSC の老化は交感神経系(SNS)による骨髄の神経支配に強く依存していることを示す。これは、若齢マウスの骨髄微小環境での SNS 刺激あるいはアドレナリン受容体 $\beta 3$ シグナル伝達の喪失が HSC の早期の老化につながり、また生理的な老化に類似した HSC 表現型が出現することで証明された。意外にも、アドレナリン受容体 $\beta 3$  に選択的に作用する交感神経刺激剤を老齢マウスに投与すると、老化した HSC の in vivo での機能が相当度若返ることから、老化の際に SNS による骨髄の神経支配を維持あるいは回復させることが、HSC を若返らせる新しい戦略になる可能性がある。

6. 2018 年 6 月 20 日(水) 三好智博 抄読

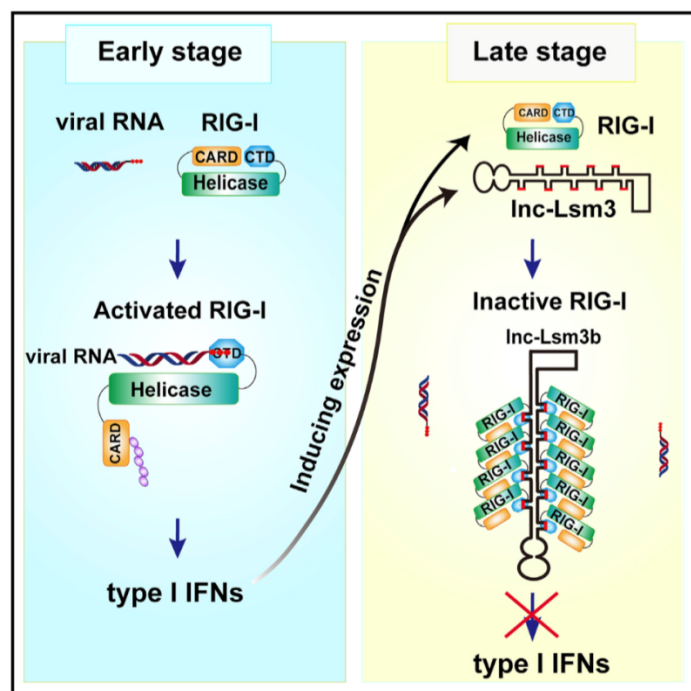
Self-Recognition of an Inducible Host lncRNA by RIG-I Feedback Restricts Innate Immune Response.

Jiang M, Zhang S, Yang Z, Lin H, Zhu J, Liu L, Wang W, Liu S, Liu W, Ma Y, Zhang L, Cao X.

Cell 173:906-919, 2018

RIG-I フィードバックによって誘導される宿主 lncRNA の自己認識は、自然免疫応答を抑制する

自然免疫の RNA センサーである RIG-I は、「非自己」ウイルス RNA の認識時に抗ウイルス I 型インターフェロン (IFN) 産生の開始に重要な分子である。この論文では、宿主由来の IFN で誘導される長鎖ノンコーディング RNA (lnc-Lsm3b) を同定した。この RNA は、RIG-I へのウイルス RNA の結合と競合して、自然免疫応答の後期で RIG-I による反応を不活性化することができる。この反応機構は、lnc-Lsm3b の



結合は RIG-I タンパク質の構造変化を制限し、下流へのシグナル伝達を妨げ、それによって I

型 IFN 産生を終結させる。RIG-I 結合部位が多数ある構造モチーフとロングステム構造は、Inc-Lsm3b の重要な特徴であり、RIG-I 結合とその機能阻害を引き起こす。これらのデータは、外来性 RNA で誘導される自然免疫応答の持続時間を制御し、免疫恒常性を維持するために、RIG-I 結合サイトを飽和させるデコイ分子として機能する誘導性 IncRNA の重要な役割を示しており、Inc-Lsm3b は炎症性疾患をコントロールする潜在的能力を有すると考えられる。

7. 2018 年 6 月 27 日(水) 上原俊介 抄読

Vitamin D Switches BAF Complexes to Protect  $\beta$  Cells.

Wei Z, Yoshihara E, He N, Hah N, Fan W, Pinto AFM, Huddy T, Wang Y, Ross B, Estepa G, Dai Y, Ding N, Sherman MH, Fang S, Zhao X, Liddle C, Atkins AR, Yu RT, Downes M, Evans RM.

Cell 173:1135-1149, 2018

[ビタミン D は  \$\beta\$  細胞を保護するために BAF 複合体を切り替える](#)

2 型糖尿病 (T2D) における疾患の進行の主な原因は、炎症性ストレスおよびインスリン抵抗性によるランゲルハンス氏島  $\beta$  細胞の機能不全である。しかしながら、糖尿病状態下での  $\beta$  細胞枯渇の予防は、主要な治療上の課題である。本論文で、我々は、ビタミン D 受容体 (VDR) を炎症および  $\beta$  細胞の生存の重要な調節因子として同定する。プロモドメインタンパク質 BRD7 および BRD9 による VDR 中のアセチル化リジンの認識切り替えは、それぞれ PBAF および BAF クロマチンリモデリング複合体への会合を誘導する。メカニズムとしては、VDR リガンドは PBAF との VDR 会合を促進して、クロマチン接近可能性およびエンハンサー領域の活性化におけるゲノム全体の変化をもたらす。重要なことに、BRD9 の薬理的阻害は、PBAF-VDR 会合を促進して、 $\beta$  細胞機能を回復させ、マウス T2D モデルにおける高血糖を改善する。これらの研究は、 $\beta$  細胞の生存を支持する未知の VDR 依存性転写プログラムを明らかにし、VDR:PBAF/BAF 会合を T2D の潜在的治療標的として同定する。

8. 2018 年 6 月 27 日(水) 川原一郎 抄読

Bone Morphogenetic Protein 2 Coordinates Early Tooth Mineralization.

Malik, Z., Alexiou, M., Hallgrimsson, B., Economides, A.N., Luder, H.U., and Graf, D.

J Dent Res 97:835-843, 2018

[Bone morphogenetic protein 2 は早期歯鉱化を調整する](#)



本研究では、Bmp2 条件付きノックアウトマウスを用いて、象牙芽細胞由来の Bmp2 の歯の石灰化に対する役割を明らかにした。Bmp2LacZ レポーターマウスは、成熟した象牙芽細胞において発現されなかったが、早期の象牙芽細胞において Bmp2 の制限された発現が見られた。歯の形成組織における神経堤細胞の Bmp2 の喪失は、象牙質およびエナメル質形成の遅延が見られた。また、pSmad1 / 5/8 の BMP シグナル伝達の指標は、主にアメロゲン、アメロラスチン、およびマトリックスメタロプロテアーゼと、エナメル芽細胞において減少した。一方で、BMP2 の動的細胞の指標である pSmad1 / 5/8 の BMP シグナル伝達からは、アメロゲン、アメロラスチン、およびマトリックスメタロプロテアーゼ (Mmp20) と、エナメル芽細胞の減少が確認された。RT-QPCR 分析および免疫組織化学は、BMP2 の損失が Wnt アンタゴニストが間葉組織と上皮のスクレロステチン (SOST) と Dkk1 の増加をもたらしたことを示した。また、象牙芽細胞分化に重要な Wnt シグナル伝達の減少、およびコラーゲン I ではない象牙質シアロリタンパク質 (Dspp) にも強い減少が見られた。Bmp2 欠損胚の腎臓被膜下への移植実験からは、成熟 Bmp2 欠損では、象牙質形成不全の外観を呈した。マイクロコンピュータ断層撮影法および走査型電子顕微鏡法では、象牙質およびエナメルの厚さが薄く、一次および二次象牙質が区別できず、異所性骨形成術が見られた。以上の結果から、本論文では次の2つを考察した。

1. BMP2 は象牙質石灰化の指向性と組織化に関与する。
2. Bmp2 の発現は、石灰化の早期であり、しかも一時的、短期間である。

9. 2018 年 7 月 4 日 (水) 吉田明弘 抄読

Suppression of IL-17F, but not of IL-17A, provides protection against colitis by inducing T<sub>reg</sub> cells through modification of the intestinal microbiota.

Tang C, Kakuta S, Shimizu K, Kadoki M, Kamiya T, Shimazu T, Kubo S, Saijo S, Ishigame H, Nakae S, Iwakura Y.

Nat Immunol doi: 10.1038/s41590-018-0134-y. [Epub ahead of print], 2018

**IL-17A でなく IL-17F は腸内細菌叢を改善し、制御性 T 細胞を誘導することで大腸炎を予防することができる**

IL-17A と IL-17F は 50% のアミノ酸相同性を持ち、同じ受容体に結合するが、これらの機能的相違はわかっていなかった。本研究では、Il17f<sup>-/-</sup> マウスでは化学物質で大腸炎を誘導したときに軽症となるが、Il17a<sup>-/-</sup> マウスでは軽症とならないことを明らかにした。また、Il17f<sup>-/-</sup> T 細胞移植ではリンパ球を欠失した Rag2<sup>-/-</sup> マウスに引き起こす大腸炎は軽度であり、腸管の制御性 T 細胞 (Treg) の増加を伴うものであった。Treg を誘導できる腸管細菌のクロストリジウムクラスター XIVa は、Il17f<sup>-/-</sup> マウスや Il17f<sup>-/-</sup> T 細胞を移植されたマウスで、抗菌タンパク質の

発現低下により増加した。多くの IL-17F の産生がナイーブ T 細胞だけでなく様々な大腸の常在細胞で生理的状態においてみられたが、IL-17A は産生がみられなかった。さらに、抗 IL-17F 抗体は腸炎の進行を抑制したが、抗 IL-17A 抗体は抑制しなかった。これらの結果から IL-17F は腸炎治療の効果的なターゲットとなることが示唆された。

10. 2018 年 7 月 4 日(水) 高橋直之 抄読

IKK $\beta$  links vascular inflammation to obesity and atherosclerosis.

Sui Y, Park SH, Xu J, Monette S, Helsley RN, Han SS, Zhou C.

J Exp Med 211:869-886, 2014

**IKK $\beta$  は炎症と肥満およびアテローム性動脈硬化症を結ぶ因子である**

NF- $\kappa$ B の活性化を介した炎症反応の中心的な調整因子である I $\kappa$ B キナーゼ  $\beta$  (IKK $\beta$ )は、血管病変に関するが、アテローム発生におけるその役割は分かっていない。本研究は、IKK $\beta$  が血管炎症反応およびアテローム性動脈硬化症の発症を調節するために平滑筋細胞 (SMC)において機能することを示す。SM22Cre-IKK $\beta$ -flox システムによって駆動される SMC の IKK $\beta$  欠損は、低脂肪リポタンパク質受容体欠損マウスを血管炎症および高脂肪摂食によって誘発されるアテローム性動脈硬化症に対して耐性を示す。また、IKK $\beta$  欠損マウスはまた、食餌誘発肥満および代謝障害に耐性を示した。細胞系譜解析は、SM22Cre が primary adipose stromal vascular cells において活性であり、IKK $\beta$  欠損は、これらの細胞の分化能力を低下させ、脂肪組織中の adipocyte precursor cells の蓄積を導いた。IKK $\beta$  の発現低下あるいは IKK $\beta$  の薬理的阻害は、プロテアソーム仲介性の  $\beta$ -カテニンのユビキチン化を阻害し、 $\beta$ -カテニンのおよび分解を阻害した。その結果、 $\beta$ -カテニンレベルの上昇および脂肪細胞への分化障害をもたらした。さらに、IKK $\beta$  阻害剤をマウスに投与すると、脂肪生成を減少させ、食餌誘発性肥満を改善した。この発見は、IKK $\beta$  は血管炎症とアテローム性動脈硬化症を結び付ける重要な役割を持つこと、および脂肪組織発生に重要な役割を持つことを示している。肥満および代謝障害の治療に適切な IKK $\beta$  阻害剤を使用できる可能性がある。

11. 2018 年 7 月 4 日(水) 高橋直之 抄読

IKK $\beta$  is a  $\beta$ -catenin kinase that regulates mesenchymal stem cell differentiation.

Sui Y, Liu Z, Park SH, Thatcher SE, Zhu B, Fernandez JP, Molina H, Kern PA, Zhou C

JCI Insight 3: pii: 96660, 2018

**IKK $\beta$  は間葉系幹細胞の分化を調節する  $\beta$ -カテニンキナーゼである**

間葉系幹細胞 (MSC) は、脂肪細胞と骨芽細胞に分化するが、その運命決定がどのように行

われているか不明である。NF- $\kappa$ B 活性化の中心的調整因子である I $\kappa$ B キナーゼ  $\beta$  (IKK $\beta$ ) は、肥満と代謝障害にかかわる重要な分子である (J Exp Med 211:869, 2014)。本研究は、IKK $\beta$  が、NF- $\kappa$ B の活性化とは独立して、マウスおよびヒトの MSC の脂肪細胞分化と骨芽細胞分化を厳格に調節していることを示す。IKK $\beta$  は、 $\beta$ -カテニンの保存された degron モチーフ(分解速度を調節するドメイン)をリン酸化し、 $\beta$ -TrCP (E3 ubiquitin ligase) が媒介するユビキチン化と分解を促進する。それにより、MSC の脂肪細胞分化が促進され、骨芽細胞分化が抑制された。このように IKK $\beta$  は、GSK3 $\beta$  と同様な  $\beta$ -カテニンキナーゼである。マウスにおける骨髄間葉系間質細胞の IKK $\beta$  の欠損は、脂肪細胞形成を減少させ骨量を増加させた。ヒトにおいて、脂肪組織における IKK $\beta$  の発現増加は、 $\beta$ -カテニンのリン酸化および脂肪細胞の増加と正相関を示した。以上の知見は、IKK $\beta$  が MSC の運命制御に係わる分子スイッチであることを示している。進化的に保存された IKK $\beta$  と Wnt - $\beta$ -カテニンシグナルのクロストークは、骨芽細胞と脂肪細胞の分化調節に新規の機構を提供する。この IKK $\beta$ -Wnt シグナル経路は、発生、ホメオスタシス、および病的病因にも重要な意味を持つと想定される。

12. 2018 年 7 月 11 日(水)嶋田勝光 抄読

Differential expression of transglutaminase genes in patients with chronic periodontitis.

Currò M, Matarese G, Isola G, Caccamo D, Ventura VP, Cornelius C, Lentini M, Cordasco G, Ientile R.

Oral Dis 20: 616–623, 2014

#### 慢性歯周炎患者におけるトランスグルタミナーゼ遺伝子の発現量

背景と目的: 歯肉組織は歯周病下で口腔内の微生物による攻撃からのバリア機能を果たす。慢性歯周炎の歯肉組織および正常歯肉組織を用いて、バリア機能を担う架橋酵素トランスグルタミナーゼ (TG) 等の mRNA を定量し比較検討する。

対象と方法: 慢性歯周炎患者 22 人および健常者 22 人の歯肉組織を用いた。患者および健常者のプロービングデプス、臨床的アタッチメントレベルおよびプロービング時の出血が記録された。TG1、TG2、TG3、第 XIII A 因子、マトロプロテアーゼ 2 およびマトロプロテアーゼ 9 の mRNA の発現量を RT-PCR により比較した。

結果: 慢性歯周炎患者群のプロービングデプス等の臨床検査値は、健常対照群と比べて有意に高値を示した。慢性歯周炎患者群の TG1 および TG3 の mRNA 発現は、健常対照群と比較して有意に低値を示し、TG2 の mRNA の発現は僅かに高値を示した。

結論: 慢性歯周炎を伴う歯肉組織では TG1 と TG3 の減少によるバリア機能の低下、TG2 の

増加による組織修復・恒常性維持が働いていると考えられる。

13. 2018年7月11日(水) 八上公利 抄読

Key Proteins Involved in Spheroid Formation and Angiogenesis in Endothelial Cells After Long-Term Exposure to Simulated Microgravity.

Dittrich A, Grimm D, Sahana J, Bauer J, Krüger M, Infanger M, Magnusson NE.

Cell Physiol Biochem 45:429-445, 2018

微小重力環境への長期間曝露後、血管内皮細胞の細胞凝集塊形成および血管新生に関する重要なタンパク質について

背景: 心血管系の合併症は、長期間にわたる宇宙飛行から帰還した宇宙飛行士で頻度が高いとされる。これらの健康問題は、血管内皮細胞(ECs)の遺伝子発現と、タンパク質合成の複雑な調節によって発症する可能性がある。ECsの表現型や増殖のパターンと生物学的プロセスに対する微小重力状態の影響に関する研究は、これらの合併症を理解するのに役立つと考えられる。

研究方法: 著者らは、ECs(EA.hy926)を微小重力環境を作ることができる Random Positioning Machine(RPM)に搭載して培養を行った。そして、細胞構造、血管形成と内皮細胞機能不全に関連するタンパク質について、RPMでの培養により形成された細胞凝集塊(MCS)、接着細胞(AD)と管状構造物(TS)について、蛍光染色、Western blot, RT-PCR、マルチ分析物プロファイリング技術(MPR)によりそれぞれ調査した。

結果: 形態学および遺伝子発現解析により、著者らは3次元増殖に関係するタンパク質の合成と分泌が上昇することを、AD、MCSとTSで観察した。そして、フィブロネクチンと単球化学遊走物質タンパク質-1(MCP-1)のmRNAとタンパク質が、血管内皮成長因子(VEGF)、インターロイキン(IL)-6、IL-8、MCP-1、細胞接着分子1(ICAM-1)、血管細胞接着分子1(VCAM-1)、好中性ゼラチナーゼ関連のリポカリン(NGAL)、そして、活性化調整正常T細胞分泌タンパク質(RANTES)などとともに上昇したことを、マルチ分析物プロファイリング技術(MPR)により培養上清から同定した。また、それらの関係には相互作用のネットワークが形成されている可能性が示された。

結論: これらの成績は、ECsの長期間にわたるRPM培養がTSとMCS形成を誘発したことを示す。そして、重力が減少されるとき、VEGF、NGAL、IL-6、IL-8、MCP-1、VCAM-1、ICAM-1、フィブロネクチンとRANTESなどが影響を受けると示唆された。

14. 2018年7月18日(水) 荒井 敦 抄読

Disruption of the beclin 1–BCL2 autophagy regulatory complex promotes longevity in mice.

Fernández ÁF, Sebtí S, Wei Y, Zou Z, Shi M, McMillan KL, He C, Ting T, Liu Y, Chiang WC, Marciano DK, Schiattarella GG, Bhagat G, Moe OW, Hu MC, Levine B.

Nature 558:136-140, 2018

#### Beclin1-BCL2 オートファジー調節複合体の破壊は、マウスの寿命を促進する

オートファジーはモデル生物の寿命を延長することが報告されている。しかし、哺乳動物の長寿を促進する上でのその役割は不明な点が多い。本研究では、基本的なオートファジーの増加したマウスモデルにおける寿命と健康状態の延長について解析した。恒常的に増加したオートファジーが哺乳類の寿命延長に影響があるか確認するため、我々は、BCL2-Beclin 1の結合を減少させる Beclin 1 標的突然変異マウス—Phe121Ala Beclin1 (Becn1F121A/F121A)を作製した。通常 BCL2 は Beclin1 と結合し、オートファジーを負に調節する因子である。今回、Beck1F121A/F121A ノックインマウスの組織において、高いレベルのオートファジー活性が認められ、それらは Beclin 1 と BCL2 との相互作用が崩壊することにより生ずることが明らかとなった。野生型同腹仔と比較して、雄雌のノックインマウスの寿命が有意に延長された。さらに年齢関連の腎臓病および心臓の病理学的変化および自発的な腫瘍形成の表現型が減少するため、ノックインマウスの健康状態も改善した。さらに、抗老化タンパク質 klotho3 を欠損したマウスは、Beclin 1 および BCL2 相互作用を増加させ、オートファジーを減少させた。klotho3 欠損マウスの早期の致死率および不妊症などの表現型は、Beclin 1 (F121A) 突然変異によって救済される。これらのことから、Beclin 1-BCL2 複合体の破壊が、オートファジーを増加させ、早期老化を防止し、哺乳動物の健康を改善し、寿命を促進する有効なメカニズムであることが実証された。

15. 2018年7月18日(水) 堀部寛治 抄読

Regulation of Mesenchymal Stem to Transit-Amplifying Cell Transition in the Continuously Growing Mouse Incisor.

An Z, Akily B, Sabalic M, Zong G, Chai Y, Sharpe PT.

Cell Rep. 23:3102-3111, 2018

#### マウス切歯における間葉系幹細胞から分化した TAC の調節機構

代謝回転の早い組織・器官では、自己複製能を持った幹細胞から分化した増殖能の高い前

駆細胞 (transit-amplifying cell : TAC) が細胞の交換に働く。幹細胞の役割は、様々な細胞の前駆細胞であり、増殖能が高い TAC の供給源となることである。したがって、TAC 形成の調節は、細胞交換を制御するための基本となる。本論文では、TAC 増殖を促進する分子メカニズムを同定するために、生涯、成長しつづけるマウス切歯における間葉系 TAC 集団の特性を分析した。著者らは、polycomb repressive complex 1 が、細胞周期調節遺伝子の発現に対する直接作用をもち、さらに Wnt /  $\beta$  カテニンシグナル活性を調節することで、TAC 表現型の調節因子として作用することを示した。また、TAC の存在が間葉系幹細胞の維持に必須であることを確認している。間葉系幹細胞の TAC 供給と、TAC による間葉系幹細胞生存維持により、2つの細胞集団は正のフィードバックを構築していることが示された。

16. 2018年7月25日(水) 村上康平 抄読

Ciliary parathyroid hormone signaling activates transforming growth factor- $\beta$  to maintain intervertebral disc homeostasis during aging.

Zheng L, Cao Y, Ni S, Qi H, Ling Z, Xu X, Zou X, Wu T, Deng R, Hu B, Gao B, Chen H1, Li Y, Zhu J, Tintani F, Demehri S, Jain A, Kebaish KM, Liao S, Séguin CA, Crane JL, Wan M, Lu H, Sponseller PD, Riley LH 3rd, Zhou X, Hu J, Cao X.

Bone Res 6:21, 2018

一次繊毛での副甲状腺ホルモンシグナリングは TGF- $\beta$  を活性化して、椎間板の恒常性の維持に寄与する

変性性椎間板疾患(DDD)は、椎間板変性に関連する脊椎の不安定が引き起こす。著者らは、髄核(NP)細胞の一次繊毛が、機械的負荷を介して椎間板の同化作用を維持することを報告する。機械的ストレスは、副甲状腺ホルモン受容体1(PTH1R)の一次繊毛への輸送を促進し、NP細胞における副甲状腺ホルモン(PTH)シグナル伝達を増強する。PTHはインテグリン  $\alpha_v\beta_6$  の転写を誘導し、トランスフォーミング増殖因子(TGF)- $\beta$  と結合組織成長因子(CCN2)の基質タンパク質シグナル伝達カスケードを活性化する。PTHの間欠的な投与は、老化マウスの椎間板変性を効果的に軽減し、TGF- $\beta$  活性、CCN2 およびアグリカンのレベルを増加させることによって椎間板の高さおよび体積を特に改善する。PTH1RはマウスおよびヒトNP細胞の両方で発現される。重要なことに、NP細胞のPTH1Rを欠損したマウス、そしてNP細胞の一次繊毛を欠損したマウスは、明らかに強く椎間板が変性し、PTHの効果が低下していた。したがって、機械的ストレスが促進する一次繊毛へのPTH1Rの輸送はPTHシ

グナル伝達を増強し、特に老化における椎間板恒常性の維持を助け、DDD に対する間欠的 PTH の治療の可能性を示している。

17. 2018 年 7 月 25 日(水) 山下照仁 抄読

Osteocytic oxygen sensing controls bone mass through epigenetic regulation of sclerostin.

Stegen S, Stockmans I, Moermans K, Thienpont B, Maxwell PH, Carmeliet P, Carmeliet G.

Nat Commun 9:2557, 2018

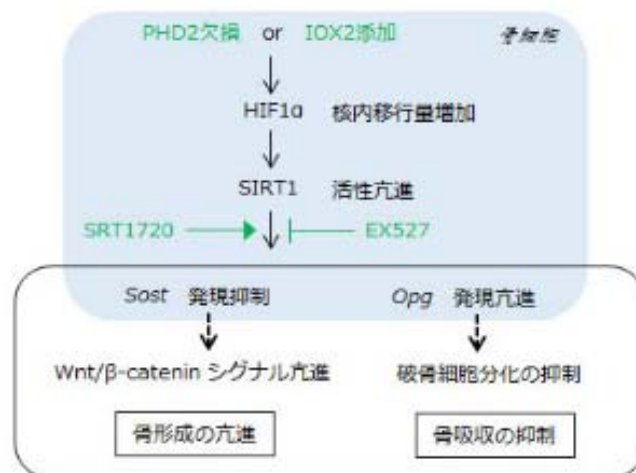
骨細胞の酸素濃度センサーは、スクレロスチン発現のエピジェネティックな制御を介して骨量の増減を決めている

骨量の維持は、骨基質に埋め込まれている骨細胞の適切な応答に大きく依存している。骨細胞は、WNT/ $\beta$ -カテニン阻害タンパク質であるスクレロスチン(SOST 遺伝子産物)を分泌することによって、骨形成および骨吸収を同時に制御する。骨細胞は低酸素微小環境内に存在するが、酸素感知が骨細胞の機能を調節するかどうか、どのように制御するかは解明されていない。本研究において、酸素濃度センサー prolyl hydroxylase (PHD) 2 の骨細胞特異的

欠損が、骨形成の増加および骨吸収の減少による高骨量の表現型になることを示した。その分子機構として、HIF-1 $\alpha$  シグナル伝達の増強が、Sost 遺伝子プロモーター上において Sirtuin 1 依存性のヒストン脱アセチル化を増加させ、スクレロスチン発現の低下を誘導し、

WNT/ $\beta$ -カテニンシグナル伝

達の増強をもたらす。さらに、骨細胞における PHD2 の欠損は、エストロゲン欠乏または力学的負荷解除によって誘発された骨粗鬆症性骨減少を緩和する。以上より、骨細胞の PHD2 による酸素濃度感知は、スクレロスチンのエピジェネティックな調節を介して骨量を負に調節する。PHD2 は、骨粗鬆症モデルにおいて骨同化を誘発する標的となりうる。なお、OPG の



発現制御については、HIF1 $\alpha$  シグナルを介する細胞内制御なのか、WNT/ $\beta$ -カテニンシグナルを介する間接的な制御なのかは、明らかではない。