総合歯科医学研究所 Journal Club 抄読論文リスト
2019 年 1 月 9 日－3 月 27 日

1. Environ Sci Technol 46:5118-25, 2012
   乳歯の被覆象牙質からの胎児へのマンガン曝露の決定
2. Sci Adv 4:eaat1293, 2018
   胎児および出生後の亜鉛-銅代謝サイクルにおける動的特徴は自閉症スペクトラム障害の出現を予測する
3. Nature 564：434–438, 2018
   非典型的 ORF の翻訳は粘膜免疫を調節する
4. Science 359, 210-213, 2018
   コレラ菌の腸内細菌叢に対する拮抗作用と病原性に対する影響
5. Nat Commun 9:5191, 2018
   マクロファージは骨修復の活性化を調整する LRP1 を含む因子を分泌する
6. Mol Oncol 13:264-289, 2019
   p130Cas と PKN3 の相互作用は悪性増殖を促進する
7. Clin Orthop Relat Res 473:2383–2393, 2015
   ウサギ脛骨骨延長術骨形成モデルにおいて経口投与されたウシラクトフェリンは骨再生は促進する
8. Proc Natl Acad Sci USA 116:575-580, 2019
   間葉系前駆細胞のオートクラインによる制御が歯の萌出を調整する
9. Nat Commun 9:5127, 2018
   B 細胞は骨芽細胞分化を抑制することにより関節リウマチにおける骨形成を阻害する
10. Cell Death Dis 10:20, 2019
    炎症時での歯根膜幹細胞の骨形成における P2X7 受容体の役割
11. Cell Metabolism 29:1-11, 2019
    骨細胞が分泌する Sema3A による自己調節機構はエストロゲン作用を調節し骨老化を防ぐ
12. J Dent Res 98:450-458, 2019
    骨粗鬆症における歯根膜萎縮は抜歯後の歯槽骨の治癒を遅延させる
13. Nat Metabolism 1:236–250, 2019
    長管骨における血液循環の主力としての経皮質骨細血管のネットワーク
14. Cell 175:1756-1768, 2018
    イリシンはαV インテグリンを介して骨と脂肪への効果を伝達する
15. Nat Cell Biol 21: 238-250, 2019.

血管周囲ニッチを標的とすることは播種性腫瘍細胞を化学療法に対して感受性にする

16. Science Advances 5, eaau3333, 2019
アルツハイマー病患者の脳内における Porphyromonas gingivalis：病気との因果関係と小分子阻害剤を用いた治療に関する研究

17. Int J Mol Sci 19: pii E1101, 2018
金属アレルギーの原因は、これまで漫然と金属イオンによると考えられてきたが、実際は組織内金属ナノ粒子の存在によって発症する

18. Blood 133:1619-1629, 2019
ビタミン D 受容体シグナルが歪ませるマクロファージの分化は骨髄線維症とそれに続く骨硬化症を引き起こす

19. Nat Commun 10:181, 2019
骨芽細胞が分泌する PGE2 は感覚神経を介して骨の恒常性を制御する

20. PLoS One 13:e0202262.2018, 2018
レーザー照射によりマイクロテクスチャされたチタンインプラント表面は in vitro および in situ でのバイオフィルム形成を減少させる

21. Cell 175:695-708, 2018
血管内皮細胞から脂肪細胞への細胞外小胞軸は代謝の状態により管理される

22. Cell 176:1432–1446, 2019
ホスホイノシチドは細胞膜に cGAS を配置して自己 DNA とウイルス DNA の効率的な区別を確実にする

23. Sci Rep 9:368, 2019
IGF1 は人工歯の形態形成を調節する

24. Medicine 96: e7012, 2017
口腔扁平苔癬および口腔扁平上皮癌に関与する生物学的過程の広域ゲノム関連解析

25. Sci Signal 12:eaau0240, 2019
ホスファターゼ PTPROt の Tyr 399 でのリン酸化は、in vivo で破骨細胞活性と骨量を制御する分子スイッチである

1.　2019 年 1 月 9 日（水）　川原一郎　抄読

Determining fetal manganese exposure from mantle dentine of deciduous teeth.
Arora M, Bradman A, Austin C, Vedar M, Holland N, Eskenazi B, Smith DR.
Environ Sci Technol 46:5118-25, 2012

乳歯の被覆象牙質からの胎児へのマンガン曝露の決定

周産期（妊娠 23 週～生後1週）の胎児、新生児の様々な元素の摂取が、その後の全身疾患（低体重、精神疾患）発症リスクを高めることが知られてきた。しかし、摂取物質の調査は、母体の血中、尿中検査や臍帯血検査が行われてきたが、代謝のリズムや摂取の記録調査は困難である。本研究ではカリフォルニア州での母子調査、CHAMACOS における、モントレー・サリナス母子健康センターの母子のうち、妊娠 20 週前の妊婦を 80 人をサンプルとした。妊娠期を3期（trimester）に分けて、住居のハウスダスト、妊婦血液、出生児の臍帯血、7歳までの脱落乳歯を採取した。Tooth Sample Strategy：乳切歯を矢状断の研磨標本（厚さ 100～150μm）とし、該当部位をレーザーアブレーションによる元素分析を行い Mn（マンガン）を測定した。

2.　2019 年 1 月 9 日（水）　川原一郎　抄読

Dynamical features in fetal and postnatal zinc-copper metabolic cycles predict the emergence of autism spectrum disorder.
Curtin P, Austin C, Curtin A, Gennings C, Arora M, (for the Emergent Dynamical Systems Group), Tammimies K, Willfors C, Berggren S, Siper P, Rai D, Meyering K, Kolevzon A, Mollon J, David AS, Lewis G, Zammit S, Heilbrun L, Palmer RF, Wright RO, Bölte S, Reichenberg A.
Sci Adv 4:eaat1293, 2018

胎児および出生後の亜鉛-銅代謝サイクルにおける動的特徴は自閉症スペクトラム障害の出現を予測する

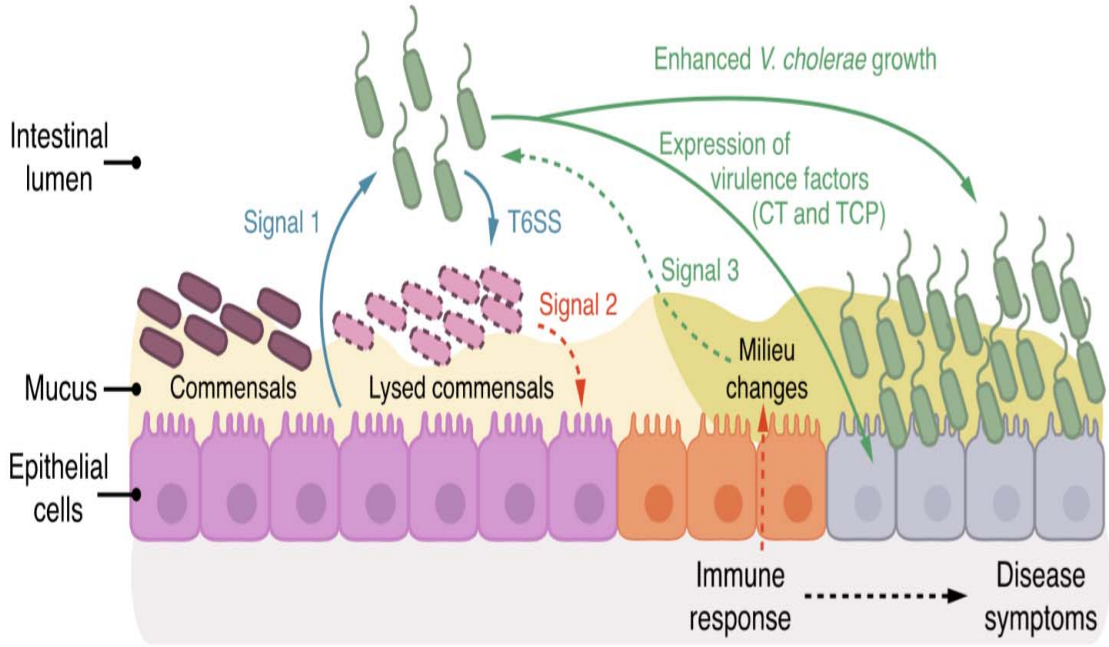
自閉症スペクトラム障害は、人口の 1～2%とされている。発症原因として、遺伝的要因に加えて金属成分の摂取の過不足が明らかになっている。今回は金属元素の代謝サイクルの変化と ASD 発生の関連を調査した。Wilson 病に見られるように、Cu の代謝異常は Zu との協動的代謝に関係がある。乳歯に記録された Cu-Zn 代謝サイクルから、ASD 発生予測の可能性を検証した。以上、Manish Arora のチームの 2 編の論文[本論文と上記論文(1) 2019 年 1 月 9 日川原一郎抄読]から、一卵性双生児の脱落乳歯に記録された摂取元素の分析から、遺伝的性質と環境がよく似ている兄弟であっても、成人になってから自閉症を発症した個体の乳歯から高濃度の亜鉛、鉛が検出された。

3.　2019 年 1 月 9 日（水）　吉田明弘　抄読

The translation of non-canonical open reading frames controls mucosal immunity

Jackson R, Kroehling L, Khitun A, Bailis W, Jarret A, York AG, Khan OM, Brewer JR, Skadow MH, Duizer C, Harman CCD, Chang L, Bielecki P, Solis AG, Steach HR, Slavoff S, Flavell RA.
Nature 564：434–438, 2018
非典型的 ORF の翻訳は粘膜免疫を調節する
哺乳動物のタンパク質をコードするゲノムのアノテーションは不完全である。適切な ORF のサイズ制限と単なる転写の開始としてメチオニンコドンが絶対必要であることは、非典型的だがタンパク質をコードする能力をもった、潜在的に重要な転写物の同定を拘束してきた。本研究では細菌感染に応答したマクロファージの、バイアスのないトランスクリプトーム解析を用いて、リボソームはこれまで「タンパク質をコードしない」とアノテーションされた多くの RNA と関連することを報告する。このような非典型的 ORF は機能的タンパク質をコードすることができるという考えは議論の余地があるが、我々は安定で立体的に明瞭なタンパク質を生成できる、短く ATG が開始コドンでない ORF の配列を同定した。驚くことに、タンパク質をコードしない long non-coding RNA である Aw112010 内に「隠れて」いる新しい ORF の転写は細菌感染と腸炎の両方における粘膜免疫を統合するのに必須である。本研究はタンパク質をコードするゲノムについての解釈を拡大させ、非典型的 ORF から生成されるタンパク質性の生成物は生体内での免疫応答に重要であることを示した。結果、我々はノンコーディング RNA として非典型的 ORF を含む遺伝子のミスアノテーションは、免疫や疾患においてかつて発見されなかったタンパク質をコードしている遺伝子の多数の本質的な役割を隠していたのかもしれないということを提唱する。

4.　2019 年 1 月 16 日(水)　三好智博　抄読
Antagonism toward the intestinal microbiota and its effect on Vibrio cholera virulence
Zhao W, Caro F, Robins W, Mekalanos JJ.
Science 359, 210-213, 2018
コレラ菌の腸内細菌叢に対する拮抗作用と病原性に対する影響
細菌の VI 型分泌システム（T6SS）は、有毒なエフェクタータンパク質を標的細胞に送達してそのターゲットを殺すナノマシンである。 筆者らは、マウスを用いて、コレラ菌 T6SS が生体内で宿主共生微生物叢の細菌を攻撃し、病原体の腸内定着を促進することを示した。このコレラ菌による腸内共生細菌の微生物拮抗的相互作用によって、コレラ菌の腸内コロニー形成の増強、病原性因子の発現、および宿主生来の免疫遺伝子の活性化を介して、コレラ菌の病原性に対して大きな変化を引き起こすことが明らかとなった。




5.　2019 年 1 月 16 日(水)　高橋直之　抄読

Macrophage cells secrete factors including LRP1 that orchestrate the rejuvenation of bone repair in mice.

Vi L, Baht GS, Soderblom EJ, Whetstone H, Wei Q, Furman B, Puviindran V, Nadesan P, Foster M, Poon R, White JP, Yahara Y, Ng A, Barrientos T, Grynpas M, Mosely MA, Alman BA.

Nat Commun 9:5191, 2018

マクロファージは骨修復の活性化を調整する LRP1 を含む因子を分泌する

骨折修復のペースは年齢とともに低下する。以前、パラビオーシスで若いマウスの循環共有は骨折修復を若返らせることを報告した。しかし、この若返りに責任がある細胞群は不明のままだった。この論文では、若いマクロファージ細胞が古い骨髄間質細胞の骨芽細胞への分化を促進する因子を産生することを報告する。マクロファージを枯渇させることができる若いマウスを利用したパラビオーシス実験および分画した骨髄細胞移植実験より、若いマクロファージが骨折修復を活性化し、老化したマクロファージ細胞は若いマウスの治癒を遅らせることが示された。若いマクロファージと老化マクロファージ細胞の分泌タンパク質のプロテオーム解析は、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質１（low-density lipoprotein receptor-related protein 1, Lrp1）を同定した。 Lrp1 は若い細胞によって産生され、Lrp1 を枯渇させると骨折修復を回復させる能力は消失した。一方、老齢マウスを組換え Lrp1 で治療すると骨折治癒が改善された。以上より、マクロファージおよびマクロファージから分泌されたタンパク質は、骨折修復プロセスを調整することが明らかとなった。

6.　2019 年 1 月 23 日（水） 上原俊介 抄読

The interaction of p130Cas with PKN3 promotes malignant growth.

Gemperle J, Dibus M, Koudelkova L, , Unsal-Kacmaz K, Rosel D, Brabek J.

Mol Oncol 13:264-289, 2019

p130Cas と PKN3 の相互作用は悪性増殖を促進する

タンパク質 p130Cas は、Src キナーゼの下流のインテグリンシグナル伝達に主に関与するアダプタータンパク質である。そのモジュール構造のために、p130Cas は、異なる癌遺伝子によって誘発される癌細胞の増殖及び浸潤の一般的な調節因子として作用する。しかしながら、悪性進行につながる p130Cas シグナル伝達の他のメカニズムはよく分かっていない。本研究で、ホスホイノシチド 3-キナーゼの下流で前立腺癌および乳癌の増殖に関与していると考えられている Ser/Thr キナーゼ PKN3 と p130Cas の新規相互作用を示す。この直接的な相互作用は、p130Cas の SH3 ドメイン及び PKN3 の中央に位置するポリプロリン配列によって媒介される。 PKN3は、p130Cas と結合し、p130Cas をリン酸化すること、及び、前浸潤機能を持つ細胞構造（インバドポディア）において、p130Cas と共局在することが同定された最初の Ser/Thr キナーゼである。さらに、PKN3–p130Cas 相互作用は、マウス胚性線維芽細胞の Src による形質転換非依存的な増殖と浸潤に重要であり、このことは、p130Cas について以前に特徴付けられたものとは異なるメカニズムを示している。まとめると、我々の結果は、PKN3–p130Cas 複合体が後期悪性腫瘍における魅力的な治療標的であることを示唆している。

7.　2019 年 1 月 23 日（水） 八上公利 抄読

Bone Regeneration Is Promoted by Orally Administered Bovine Lactoferrin in a Rabbit Tibial Distraction Osteogenesis Model.

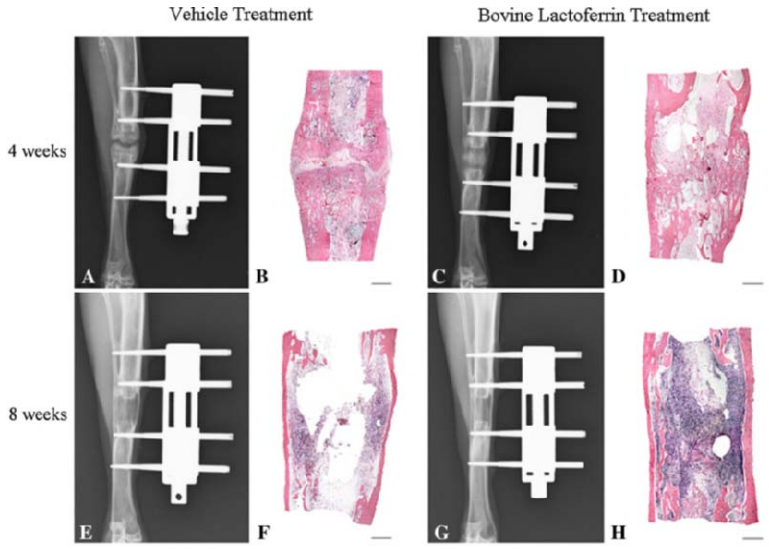
Li W, Zhu S, Hu J.

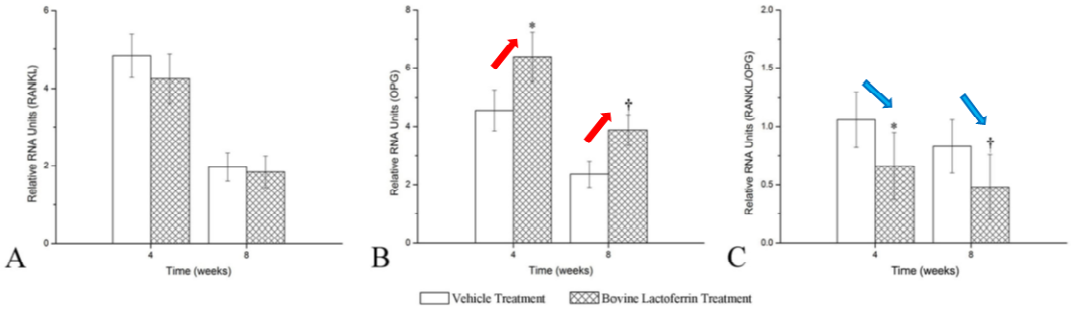
Clin Orthop Relat Res 473:2383–2393, 2015

ウサギ脛骨骨延長術骨形成モデルにおいて経口投与されたウシラクトフェリンは骨再生は促進する

[背景・目的] ラクトフェリン（LF：トランスフェリン族に属する鉄結合性グリコプロテイン）は歯科インプラント周囲骨欠損に対して、局所投与により新生骨形成を促進したり、インプラント—骨接触率を増加することが報告されている。また、細胞レベルでは、LF は骨芽細胞（Obs）のアポトーシスを抑制し、Obs の骨シアロタンパク遺伝子発現を抑制する一方で、OBs/OCLs co-culture で破骨細胞機能遺伝子発現を抑制、また OPG/RANKL 比率を増加させることにより、破骨細胞の形成を抑制することが分かっている。しかしながら、の骨の再生に関する LF の効果に関する報告はない。著者らは、骨延長術の骨形成に関してウシの LF 処理の効果を調査した。[方法] ウシの LF が(1) X線撮影および組織学的外観が決定した延長術の骨

形成を増強するかどうか、(2)骨塩機質構成と骨塩密度の吸光光度法（DXA）分析のX線写真、(3)骨梁のマイクロ CT 計測、そして、(4)治癒骨の生体力学的強さについて調査した。その上、血清分析、RT-PCR と免疫組織化学により、延長術骨形成の間の変化に関して調査した。片側性脛骨骨延長術は、80 匹の New Zealand White ウサギを 10 日間／1日／1mm で評価した。それから、動物は (1) 対照（生理食塩水）と(2)ウシの LF 投与の２つの群に分けられた。術後の 4 と 8 週に、動物から脛骨と血清サンプルを採取し、DXA、マイクロ CT、組織学的および生体力学的検査と血清および RT-PCR と免疫組織化学的分析を行った。[結果] DXA（マイクロ CT）と生体力学的検査は、LF処理が延長術骨形成の初期で骨形成を加速するだけでなく、さらに後期で骨強化も促進することを示した。骨延長された仮骨の最終的な力は、それぞれ 4 と 8 週 37%（LFグループの 118.8±6.65N と媒体グループの 86.5±5.47N; p<0.001）と 84%（LF グループの 384.8±18.4N と対照グループの 209.0±15.2N; p<0.001）増加した。さらに、血清分析ではLF処理が骨アルカリホスファターゼの血清レベルを有意に上昇させ、酒石酸耐性酸性ホスファターゼの血清レベルを減少したことを示した。加えて、RT-PCR と免疫組織化学的分析は、LF処理が骨延長された仮骨で NF-kappaB（RANK）リガンド /osteoprotegerin（RANKL/OPG）比率のより低受容体活性化因子を誘導することを示唆した。[まとめ] 著者らの研究の結果は、LF処理がウサギの延長術骨形成の間、骨の再生を促進することができたことを示唆する。その骨形成のための主要機序として OPG/RANKL/RANK システムに対してLF処理による延長術骨形成における骨吸収の減少させた可能性を示す。したがって、LFの経口投与は、可能なアプローチを延長術骨形成の間、骨形成を促進するために提供する可能性がある。






8.　2019 年 1 月 30 日　荒井　敦　抄読

Autocrine regulation of mesenchymal progenitor cell fates orchestrates tooth eruption

Takahashi A, Nagata M, Gupta A, Matsushita Y, Yamaguchi T, Mizuhashi K, Maki K, Ruellas AC, Cevidanes LS, Kronenberg HM, Ono N, Ono W.

Proc Natl Acad Sci USA 116:575-580, 2019

間葉系前駆細胞のオートクラインによる制御が歯の萌出を調整する

発生中の歯を取り囲む歯小胞（DF）は、歯根 – 歯槽骨を構成する様々な細胞に分化する。間葉系前駆細胞を保有し、副甲状腺ホルモン関連ペプチド（PTHrP）および PTH / PTHrP 受容体（PPR）によるシグナル伝達に依存して歯の萌出を調整する。しかし、DF に存在する間葉系前駆細胞とそれらが PTHrP-PPR シグナリングによってどのように制御されているかは不明であった。本論文では、PTHrP-PPR autocrine シグナルが機能的な歯周組織を形成するために DF 間葉前駆細胞は細胞運命を維持し、そして歯の萌出の制御に関わることを示した。Single cell RNA配列分析は、PTHrP と DF の細胞群がPPRを高く発現すした。タモキシフェン誘導性 PTHrP-Cre マウスを用いた細胞系統分析は、PTHrP+ DF 細胞が、歯根形成中に無細胞セメント質上のセメント芽細胞、歯根膜細胞、および歯槽骨骨芽細胞に分化することを明らかにした。 PPR 欠乏は、Mef2c およびマトリックスタンパク質のアップレギュレーションを起こし、PTHrP + DF 間葉系前駆細胞の細胞運命シフトを誘導、セメント芽細胞様細胞への分化を促進し、歯根表面上に細胞セメント質の早期形成を促した。これらの現象はヒトの遺伝的 PPR 変異によって引き起こされる歯の萌出異常と類似した。これらの知見は、間葉系前駆細胞の適切な細胞運命決定メカニズムは PTHrP-PPR シグナル伝達による autocrine シグナルによって厳密に維持されるという独特のメカニズムを明らかにした。

9.　2019 年 1 月 30 日村上康平　抄読

B cells inhibit bone formation in rheumatoid arthritis by suppressing osteoblast differentiation

Sun W, Meednu N, Rosenberg A, Rangel-Moreno J, Wang V, Glanzman J, Owen T, Zhou X, Zhang H, Boyce BF, Anolik JH, Xing.

Nat Commun 9:5127, 2018

B 細胞は骨芽細胞分化を抑制することにより関節リウマチにおける骨形成を阻害する

関節リウマチ（RA）でみられる骨芽細胞（OB）の機能不全において、B細胞の役割は十分に研究されていない。著者らは、2 つのマウス RA モデル（TNF トランスジェニックマウスおよびコラーゲン誘発関節炎）において、B 細胞がオステオカルシン陽性 OB に接するかたちで関節軟骨下および骨内膜骨髄（BM）領域に豊富に存在することを示した。RA モデルマウスの関節軟骨下 BM の B 細胞は、OB 阻害因子である CCL3 と TNF を高発現し、ERK および NF-κB シグナル伝達経路を活性化することによって OB の分化を阻害する。 OB 分化に対する RA モデルマウス由来 B 細胞の阻害効果は CCL3 および TNF の中和抗体により抑制される。また、CCL3 および TNF を遺伝的に欠失させると、B 細胞の骨芽細胞分化抑制作用を救済することができる。さらに、抗 CD20 抗体で B 細胞を枯渇させると RA モデルマウスでの骨びらんと OB 分化阻害は軽減される。最後に、ヒトのRA患者から得たB細胞も、CCL3とTNFを発現してOB分化を阻害し、この効果はCCL3およびTNFの中和抗体によって改善される。つまり、B 細胞は複数の OB 阻害因子を産生して、RA における骨形成を阻害する。

10.　2019 年 2 月 6 日　堀部寛治　抄読

Role of the P2X7 receptor in inflammation-mediated changes in the osteogenesis of periodontal ligament stem cells

Xu XY, He XT, Wang J, Li X, Xia Y, Tan YZ, Chen FM.

Cell Death Dis 10:20, 2019

炎症時での歯根膜幹細胞の骨形成における P2X7 受容体の役割

歯根膜幹細胞（periodontal ligament stem cells:PDLSC）の多分化能は、炎症条件下では損なわれることが分かっている。しかし、そのメカニズムについてはほとんど解明されていない。筆者らは、P2X7 受容体（P2X7R）が、PDLSCs の炎症時における多分化能の抑制に関連する重要な分子であるという仮説を立て実験を行った。筆者らは、まず、通常培養と炎症条件下培養（IL-1β + TNF-α 添加）での PDLSC における P2X7R 発現の比較検討を行い、次に PDLSC を骨芽細胞誘導培地での培養時において炎症性因子と、P2 X 7 R アゴニスト（BzATP）または P2X7R アンタゴニスト（BB G）添加を組み合わせて、石灰化物形成に対する影響を調べた。最後に、P2X7R 遺伝子過剰発現させた PDLSC を用いて、P2X7R の骨芽細胞分化・石灰化物形成における役割および、P2X7R によって誘導されるシグナル伝達経路の解析を行った。炎症状態では、PDLSC の P2X7R 発現は減少し、骨芽細胞分化・石灰化物形成は抑制された。さらに、BzATP による P2X7R シグナルの活性化、PDLSC の P2X7R の過剰発現は、炎症によって低下した骨芽細胞分化マーカーの遺伝子発現を逆転させた。また、P2X7R を介した PDLSC の骨芽細胞分化誘導は、PI3K-AKT-mTOR 経路が関与することが同定された。今回の論文は、炎症条件下での PDLSC による骨形成には P2X7R が重要であることを明らかにし、炎症疾患での PDLSC を用いた細胞療法では、P2X7R が重要な治療標的となることを示唆している。2019 年 2 月 13 日（水）　中村浩彰　抄読

11.　2019 年 2 月 6 日(水)　山下照仁　抄読

Autoregulation of Osteocyte Sema3A Orchestrates Estrogen Action and Counteracts Bone Aging.

Hayashi M, Nakashima T, Yoshimura N, Okamoto K, Tanaka S, Takayanagi H.

Cell Metabolism 29:1-11, 2019

骨細胞が分泌する Sema3A による自己調節機構はエストロゲン作用を調節し骨老化を防ぐ

骨細胞の生存は骨恒常性の鍵であり、閉経および加齢によってその恒常性は乱れる。しかし、骨細胞を介した骨格の維持に関して、骨吸収を減少させ骨形成を増強することが知られている分泌タンパク質・骨保護因子セマフォリン 3A（Sema3A）が、どのように調節するか判っていない。本研究では、エストロゲンが骨細胞における Sema3A の発現を誘導すること、Sema3A は骨細胞上の受容体に作用して骨細胞自身の生存を促進し骨の恒常性を維持することを、我々は示した。全身性もしくは骨芽細胞特異的な Sema3a 遺伝子の欠失は、骨細胞の顕著な減少を特徴とする重度の骨粗鬆症様表現型をもたらした。この表現型は、Sema3A またはその受容体ニューロピリン-1（Nrp1）のいずれかの骨細胞特異的欠失によっても再現された。可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）-cGMP シグナル伝達の賦活剤は、Sema3A 作用を模倣し、卵巣摘出後の骨量減少を改善した。さらに、ヒトでも SEMA3A の血清中濃度が、加齢と伴にもしくは閉経後に減少したことを示した。以上により、エストロゲン作用に関する本質的な機構と、骨を老化から保護するための有望な治療的アプローチを提供する。

12.　2019 年 2 月 13 日（水）　中村浩彰　抄読

Osteoporotic changes in the periodontium impair alveolar bone healing.

Arioka M, Zhang X, Li Z, Tulu US, Liu Y, Wang L, Yuan X and Helms JA

J Dent Res 98:450-458, 2019

骨粗鬆症における歯根膜萎縮は抜歯後の歯槽骨の治癒を遅延させる

骨粗鬆症においては、長管骨の骨密度は低下し、骨は脆弱になる。しかし、歯槽骨では咬合により常にメカニカルストレスを受けるため、骨量の変化が生じないとする報告もある。本論文は骨粗鬆症モデルである卵巣摘出や加齢が歯槽骨においても骨量減少を惹起すること、抜歯後の抜歯窩治癒を遅延させることを μCT および組織学的に検討したものである。

　卵巣摘出マウスの歯根膜は萎縮傾向を示し、歯根膜腔、歯根膜線維、歯根膜細胞の減少を起こした。また、その歯根膜では Osterix 陽性細胞、Runx2 陽性細胞が減少していることから、骨芽細胞前駆細胞が減少していることを明らかにしている。卵巣摘出マウスでは抜歯後の抜歯窩治癒が遅延し、その原因は歯根膜の骨芽細胞前駆細胞の減少であると考えている。さらに、Axin2 CreERT2/+; R26R mTmG/+マウスを用いた細胞系譜解析により、歯根膜の骨芽細胞前駆細胞として Wnt-responsive cell を想定し、骨粗鬆症では歯根膜の

Wnt-responsive cell が減少することが抜歯窩治癒の遅延の原因となっているのではないかと考察している。本論文の結果は高齢者、骨粗鬆症患者さんの歯槽骨修復あるいは再生は遅延するため、Wnt シグナル伝達系を刺激することにより歯槽骨再生治療に応用できるのではないかという臨床的意義も示唆している。

13.　2019 年 2 月 13 日（水）小出雅則　抄読

A network of trans-cortical capillaries as mainstay for blood circulation in long bones.
Gruneboom A, Hawwari I, Weidner D, Culemann S, Muller S, Henneberg S, Brenzel A, Merz S, Bornemann L, Zec K, Wuelling M, Kling L, Hasenberg M, Voortmann S, Lang S, Baum W, Ohs A, Kraff O, Quick HH, Jager M, Landgraeber S, Dudda M, Danuser R, Stein JV, Rohde M, Gelse K, Garbe AI, Adamczyk A, Westendorf AM, Hoffmann D, Christiansen S, Engel DR, Vortkamp A, Kronke G, Herrmann M, Kamradt T, Schett G, Hasenberg A, Gunzer M.
Nat Metabolism 1:236–250, 2019
長管骨における血液循環の主力としての経皮質骨細血管のネットワーク

血液が長管骨に入る際、骨端の動脈や骨幹に沿った少数の血管を介して骨髄を通り抜け、反対の端から出ると考えられてきた。しかし、この経路では骨髄への緊急薬の点滴が、体の他部分へ急速に広がる理由は説明できない。骨髄からの好中球の遊走する経路を明確にするために、著者らは、マウスの脛骨を画像化し、皮質骨を何百もの微細な細血管が通り抜けているのを発見し、trans-cortical vessel（TCV、経皮質骨血管）と命名した。ヒトの長管骨に、もっと太いが、よく似た血管があることを見いだした。TCV は動脈または静脈のマーカーを発現している。破骨細胞の数や活性化の遺伝的および薬物による調節は、TCV 数を変化させる。慢性関節炎のマウスモデルでは、新しい TCV が数週間以内に生じることを示した 。免疫細胞が TCV を通って移動していることを示した。これらの結果より、TCV は長管骨の閉鎖循環系の中心的構成要素であり、TCV は免疫細胞が骨髄から遊走するために重要な経路かもしれない。

14.　2019 年 2 月 20 日（水） 小林泰浩　抄読

Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via αV Integrin Receptors.
Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, Zhou C, Chou J, Parkman VA, Novick SJ, Strutzenberg TS, Pascal BD, Le PT, Brooks DJ, Roche AM, Gerber KK, Mattheis L, Chen W, Tu H, Bouxsein ML, Griffin PR, Baron R, Rosen CJ, Bonewald LF, Spiegelman BM.
Cell 175:1756-1768, 2018
イリシンはαV インテグリンを介して骨と脂肪への効果を伝達する

イリシンは筋肉から分泌され、運動によって増加し、そして身体活動の好ましい効果を媒介する。特に、イリシンは脂肪組織、脳、および骨に有益な効果をもたらす。しかし、運動に対する骨組織の反応は明らかではない。また、イリシンの受容体は同定されていない。ここで我々は、イリシンがαV インテグリンに結合することを示し、生物物理学的研究はイリシンとαV/β5 インテグリンの相互作用を同定した。αVインテグリンの化学的阻害は、骨細胞および脂肪細胞において、シグナル伝達およびイリシンの機能を阻害した。イリシンは、骨細胞の生存および骨リモデリングの局所的モジュレーターであるスクレロスチンの産生をともに増加させる。FNDC5（イリシン遺伝子）遺伝子欠損は、卵巣摘出術によって誘発される骨細胞骨溶解を完全にブロックし、骨量減少を防いだ。これらの結果は骨リモデリングにおけるイリシンの重要な役割を示唆する。イリシン受容体の同定は、運動と人間の健康におけるイリシンの機能の理解を大いに促進する。

15.　2019 年 2 月 20 日（水）　平賀　徹　抄読

Targeting the perivascular niche sensitizes disseminated tumour cells to chemotherapy.
Carlson P, Dasgupta A, Grzelak CA, Kim J, Barrett A, Coleman IM, Shor RE, Goddard ET, Dai J, Schweitzer EM, Lim AR1, Crist SB, Cheresh DA, Nelson PS, Hansen KC, Ghajar CM.
Nat Cell Biol 21: 238-250, 2019.

血管周囲ニッチを標的とすることは播種性腫瘍細胞を化学療法に対して感受性にする

骨髄中の播種性腫瘍細胞（DTC）の存在は、限局性乳がん患者の無転移生存率が低いことを予見する。アジュバント化学療法の全身投与にもかかわらず、DTC は遠隔組織で生き残る。多くの人は、これが DTC の大多数が静止期にあるためであると考えている。本研究では、この概念に挑戦し、細胞周期の状態とは無関係に、DTC の微小環境が化学療法からそれらを保護するという証拠を提供する。我々は、化学療法抵抗性 DTC が遠隔組織の血管周囲ニッチ（PVN）を占め、そこでそれらが血管内皮により治療から守られることを示す。内皮由来 von Willebrand 因子および血管細胞接着分子 1（VCAM1）によって部分的に促進される、DTC と PVN との間のインテグリン媒介相互作用を阻害することは、DTC の化学療法に対する感受性を高める。重要なこととして、化学増感は DTC の増殖を誘導したり化学療法に関連した毒性を増悪することなく達成され、最終的に骨転移を予防する。この結果は、インテグリン阻害剤を用いたアジュバント療法が、DTC を根絶し、転移を予防するための実行可能な臨床戦略であることを示唆している。

16.　2019 年 2 月 27 日(水)　三好智博　抄読

Porphyromonas gingivalis in Alzheimer’s disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors

Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J.
Science Advances 5, eaau3333, 2019

アルツハイマー病患者の脳内における Porphyromonas gingivalis：病気との因果関係と小分子阻害剤を用いた治療に関する研究

本論文は、慢性歯周炎の原因菌とアルツハイマー病との関連性を調べた論文である。慢性歯周炎の主要病原体であるPorphyromonas gingivalis 及びジンジパイン（P. gingivalis が産生するプロテアーゼ）が、アルツハイマー病患者の脳内で確認された。また、その発現レベルはタウやユビキチン病態と相関していた。マウスの経口 P. gingivalis 感染は、脳のコロニー形成およびアミロイド斑の成分である Ab1-42 の産生増加をもたらした。さらに、ジンジパインは神経毒性を示し、正常な神経機能に必要なタンパク質であるタウに悪影響を及ぼした。筆者らは、この神経毒性を抑制するために、ジンジパインを標的とする小分子阻害剤を合成した。この阻害剤の作用によるジンジパインの抑制は、P. gingivalis 脳感染を減少させ、Ab1-42 産生を阻止し、神経炎症を減少させ、海馬のニューロンをレスキューすることができた。これらのデータは、ジンジパイン阻害薬が、アルツハイマー病における P. gingivalis の脳内コロニー形成および神経変性の治療に有用であることを示す。

17.　2019 年 2 月 27 日(水)　川原一郎　抄読

Novel Nanoparticulate and Ionic Titanium Antigens for Hypersensitivity Testing.
Høl PJ, Kristoffersen EK, Gjerdet NR, Pellowe AS.
Int J Mol Sci 19: pii E1101, 2018

金属アレルギーの原因は、これまで漫然と金属イオンによると考えられてきたが、実際は組織内金属ナノ粒子の存在によって発症する

金属ナノ粒子は、金属イオンに対する Th17 性の免疫応答を活性化する。金属ナノ粒子を前投与したマウスの脾細胞を、in vitro において、金属ナノ粒子および金属イオンで刺激したところ、いずれにおいてもIL-17A が産生されることが明らかとなった。また、CD4+T 細胞、IL-17A に対する中和抗体を投与すると、金属ナノ粒子によるアレルギー応答が減弱したことから、金属アレルギー応答の増強は、CD4+T 細胞依存的であり、とりわけ、Th17 性の免疫応答であることが示唆された。

18.　2019 年 3 月 6 日　村上康平　抄読

Vitamin D receptor-mediated skewed differentiation of macrophages initiates myelofibrosis and subsequent osteosclerosis.

Wakahashi K, Minagawa K, Kawano Y, Kawano H, Suzuki T, Ishii S, Sada A, Asada N, Sato M, Kato S, Shide K, Shimoda K, Matsui T, Katayama Y.
Blood 133:1619-1629, 2019

ビタミン D 受容体シグナルが歪ませるマクロファージの分化は骨髄線維症とそれに続く骨硬化症を引き起こす

JAK2V617Fなどの突然変異を伴う骨髄増殖性腫瘍（MPN）の一つである骨髄線維症は、制御不能な進行性の疾患で、原因不明の骨硬化症をしばしば合併する。マクロファージは骨芽細胞の骨形成に不可欠な支持体であることがわかってきたことから、マクロファージが骨髄線維症のコラーゲン産生筋線維芽細胞の増殖に重要な役割を果たす可能性を著者らは推測した。本論文ではビタミン D 受容体（VDR）シグナルによって歪められたマクロファージの分化が骨髄線維症に寄与していることを示す。VDR +/+の造血幹細胞/前駆細胞を VDR -/- マウスに移植すると骨髄線維症を発症する。このモデルでは、ドナー由来の F4/80+マクロファージがレシピエント由来の α 平滑筋アクチン（α-SMA）+筋線維芽細胞と共に増殖した。どちらも紡錘形の形態を有し、線維性組織を含んでいた。このモデルでは、マクロファージの枯渇、低ビタミン D 含有の食餌、またはドナー細胞の VDR 欠損などで VDR シグナルを抑制することで骨髄線維症を予防できた。これらの介入は、JAK2V617F変異が誘導するマウスの MPN をトランスフォーミング増殖因子－β1（TGF－β1）、そして巨核球非依存的に改善した。これらの結果は、VDRおよびマクロファージが骨髄線維症を伴うMPNに対する新規の治療標的であり得ることを示している。

19.　2019 年 3 月 6 日（水） 高橋直之 抄読

Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis.
Chen H, Hu B, Lv X, Zhu S, Zhen G, Wan M, Jain A, Gao B, Chai Y, Yang M, Wang X, Deng R, Wang L, Cao Y, Ni S, Liu S, Yuan W, Chen H, Dong X, Guan Y, Yang H, Cao X.
Nat Commun 10:181, 2019

骨芽細胞が分泌する PGE2 は感覚神経を介して骨の恒常性を制御する

感覚神経が骨密度または代謝活性を感知して骨恒常性を制御できるかどうかは不明である。我々は、骨芽細胞が分泌するプロスタグランジン E2（PGE2）が感覚神経の PGE2 受容体 4（EP4）を活性化し、中枢神経系を通して交感神経活動を抑制することによって骨形成を調節することを明らかにした。骨粗鬆症動物モデルで、骨密度が減少すると、骨芽細胞によって分泌される PGE2 が増加した。感覚神経の切除は、骨量減少を誘導した。すなわち、感覚神経におけるEP4遺伝子のノックアウト、または骨芽細胞におけるシクロオキシゲナーゼ-2（COX2）のノックアウトは、成体マウスにおける骨量を有意に減少させた。交感神経緊張は感覚神経切除モデルで増加し、そして β2 -アドレナリン拮抗薬であるプロプラノロールは骨量減少を回復させた。さらに、局所的に PGE2 レベルを増加させるための SWO33291 の注射は、

骨形成を有意に促進したが、その効果は EP4 ノックアウトマウスでは得られなかった。したがって、我々は骨芽細胞が分泌する PGE2 は感覚神経を介して骨の恒常性を制御し、再生を促進することを示している。

20.　2019 年 3 月 13 日（水） 八上公利 抄読

Laser microtextured titanium implant surfaces reduce in vitro and in situ oral biofilm formation.

Ionescu AC, Brambilla E, Azzola F, Ottobelli M, Pellegrini G, Francetti LA.

PLoS One 13:e0202262.2018, 2018

レーザー照射によりマイクロテクスチャされたチタンインプラント表面は in vitro および in situ でのバイオフィルム形成を減少させる

マイクロトポグラフィまたはナノトポグラフィは、抗菌特性を提供し、歯科インプラントチタン表面のオッセオインテグレーションを向上させる。一方レーザー治療は、最良の表面マイクロテクスチャ技術の 1 つである。本研究では、レーザー加工チタン表面上での in vitro および in situ バイオフィルム形成を、機械加工およびグリットブラスト加工した従来の表面上でのそれと比較した。[方法] in vitro 実験のために、チタン製ディスクとコントロールのヒトエナメル質の表面にバイオリアクターを用いて口腔マイクロコズムバイオフィルムモデルを作った。In situ 実験のために、レーザー処理し、機械加工とグリットブラストした表面を有するチタン製インプラントは 10 人の志願者の口腔内ﾄに48時間装着された。バイオフィルム形成は、定量的に評価され、表面は共焦点レーザー走査型顕微鏡、走査型電子顕微鏡およびエネルギー分散型 X 線分光法を用いて分析された。[結果] In vitro 実験: 生存細胞を含むバイオフィルム構造は、機械加工、グリットブラストされたチタン、およびヒトのエナメル質表面をほとんどを覆っていた。一方、レーザー処理されたチタン上では、密集度の低いマイクロコロニーを有するバイオフィルム構造が観察された。レーザー処理チタンは、最も低いバイオひるむ形成を示した。そこでは、微生物はレーザー生成ピットの縁にわずかにコロニーよりなる最も低いレベルのバイオフィルムを形成をしたが、ピット内部にはバイオフィルム形成はほとんどまたは全く観察されなかった。In situ 実験：In situ 実験におけるバイオフィルム形成のパターンは in vitro 実験でのそれと類似していた。共焦点レーザー走査型顕微鏡観察は、グリットブラストおよび機械加工されたインプラントスレッド（ネジ山）の大部分は生存細胞での完全な被覆を示した。意外なことに、レーザー処理された標本は、ネジ山の底にコロニーを形成している死んだ微生物細胞をほとんど示さなかったが、ネジ山の側面には強いコロニー形成が見られた。[結論] これらのデータは、レーザー照射により作られたマイクロトポグラフィはバイオフィルム形成を減少させる。また、表面がレーザー光線によって直角に照射されたときに最大の効果がでる。レーザービームの方向はバイオフィルムとの生物学的相互作用に関連があるように思われる。

21.　2019 年 3 月 13 日（水） 上原俊介 抄読

An Endothelial-to-Adipocyte Extracellular Vesicle Axis Governed by Metabolic State.
Crewe C, Joffin N, Rutkowski JM, Kim M, Zhang F, Towler DA, Gordillo R, Scherer PE.
Cell 175:695-708, 2018

血管内皮細胞から脂肪細胞への細胞外小胞軸は代謝の状態により管理される

我々は、脂肪組織（adipose tissue: AT）内の細胞タイプ間の細胞外小胞（extracellular vesicle: EV）媒介シグナル伝達の存在を明らかにした。この現象は、カベオリン 1（Cav1）タンパク質の脂肪細胞特異的ノックアウトマウスを作製するという我々の試みにおいて明らかになった。我々は脂肪細胞中の Cav1 遺伝子を効果的に除去したが、Cav1 タンパク質は豊富なままであった。新しく作製されたマウスモデルを使用して、隣接する血管内皮細胞（endothelial cells: ECs）が Cav1 を含む EV を in vivo で脂肪細胞に伝達すること、それが、脂肪細胞からECs への EV の放出により返礼されることを示す。 AT由来のEVは、細胞内シグナル伝達経路を調節することができるタンパク質および脂質を含有する。さらに、このメカニズムは、ECから脂肪細胞への血漿成分の移動を促進する。この伝達イベントは、空腹時／再給餌および肥満によって生理的に調節されており、これは、EVが全身の栄養状態の変化に対する組織応答に関与していることを示唆している。この研究は、脂肪細胞、間質性血管内皮細胞、そして潜在的には遠位器官の間に存在する複雑なシグナル伝達メカニズムへの新しい洞察を提供する。

22.　2019 年 3 月 20 日（水） 吉田明弘 抄読

Phosphoinositide interactions position cGAS at the plasma membrane to ensure efficient distinction between self- and viral DNA.
Barnett KC, Coronas-Serna JM, Zhou W, Ernandes MJ, Cao A, Kranzusch PJ, Kagan JC.
Cell 176:1432–1446, 2019

ホスホイノシチドは細胞膜に cGAS を配置して自己 DNA とウイルス DNA の効率的な区別を確実にする

哺乳細胞の細胞質に DNA が存在することは非日常的なことであり、それは遺伝毒的ストレスやウイルス感染とよく関連している。cGAS という酵素は細胞質 DNA のセンサーでありインターフェロンや炎症性反応を引き起こし、状況に応じて保護的にも病的にも作用する。他の細胞質自然免疫受容体同様、cGAS はリガンドである DNA を探すため細胞質に拡散していると考えられている。本研究では cGAS は細胞質タンパク質ではなくN 末端のホスホイノシチド結合ドメインにより細胞膜に局在する。このドメインは選択的にPI(4,5)P2と結合し、脂質結合能を欠く cGAS の変異体は細胞質や核画分に誤って局在する。誤って局在する cGAS は遺伝毒的ストレスに対してインターフェロン反応を引き起こすが、ウイルス感染には反応が弱い。これらのデータにより自己と非自己を区別するメカニズムとしての細胞内自然免疫受容体の細胞内ポジショニングが確立された。

23.　2019 年 3 月 20 日　荒井　敦　抄読

Insulin-like growth factor 1modulates bioengineered tooth morphogenesis.

Oyanagi T, Takeshita N, Hara M, Ikeda E, Chida T, Seki D, Yoshida M, Seiryu M, Takano I, Kimura S, Oshima M, Tsuji T, Takano-Yamamoto.

Sci Rep 9:368, 2019

IGF1 は人工歯の形態形成を調節する

欠損した歯を補うための再生療法は重要な研究分野である。これまでの、マウスの歯の歯胚細胞を用いた器官原基法により、機能的な再生歯は製造されてきた。しかしながら、これらの再生歯は、サイズがかなり小さく、そして天然歯と比較した場合、異常な歯冠形態を示した。歯の適切な大きさと形態が正常な機能を持つ要因となる。そのため、再生歯の形態を制御する方法が必要とされている。本論文では、インスリン様成長因子 1（IGF1）が再生歯のサイズと形態を調節できるかどうか解析し、その調節メカニズムの解明を試みた。 IGF1 添加は、正常な歯の組織学的形態を維持しながら、生物工学的に処理された歯胚のサイズを有意に増大させた。IGF1 処置され再生歯胚を副腎皮膜および顎骨内へ移植すると再生歯のサイズは増大し、咬頭も多くなった。 IGF1 添加は、再生歯胚における線維芽細胞増殖因子（Fgf4）を発現するエナメルノットの数を増加させ、歯の上皮細胞および間葉細胞の増殖および分化を増強した。本研究は、IGF1 がエナメル結節形成の誘導、ならびに歯の上皮細胞および間葉細胞の増殖および分化を介して再生歯のサイズおよび咬頭数を増加させることを明らかにした。

24.　2019 年 3 月 27 日（水）　嶋田勝光　抄読

A genome-wide association scan of biological processes involved in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma.

Yang Q, Xu B, Sun H, Wang X, Zhang J, Yu X, Ma X.

Medicine 96: e7012, 2017

口腔扁平苔癬および口腔扁平上皮癌に関与する生物学的過程の広域ゲノム関連解析

本研究の目的は口腔扁平苔癬（OLP）から口腔扁平上皮癌（OSCC）への悪性転換の根底にある分子メカニズムを調べることである。健常粘膜、OLP および OSCC 患者のロングノンコードィング RNA（lncRNA）および mRNA を対象に RNA シークエンシングを行った。RNA 配列をマッピングし、lncRNA および mRNA 転写物の発現レベルを推定した。遺伝子オントロジー（GO）解析とパスウェイ解析を行い、発現変動遺伝子（DEG）および lncRNA の標的となる遺伝子を検索した。高品質のシーケンスデータが生成され、主成分分析によって異なるサンプルとして良好な分離を観察できた。1721 の既知の lncRNA および 133 の新たな lncRNA および標的が得られた。DEGs のリストが作成され、ウイルス感染、糖代謝および表皮の角化に関わる遺伝子が最上位を占めた。また、DEGs に基づく GO 解析では、OLP は健常粘膜

と比較して嗅覚伝達経路に関する機能が主であり、OSCC は健常粘膜や OLP と比較して角化機能に関する機能が主要であった。対して、lncRNA に基づく GO 解析では、OLP は健常粘膜と比較して代謝過程に関する機能が上位を占め、OSCC は健常粘膜や OLP と比較して抗原プロセシングや抗原提示に関する機能が上位であった。角化および抗原プロセシングと抗原提示機能が賦活化することで、OLP は OSCC へ悪性転換しうる。さらに、嗅覚伝達経路の活性化は健常粘膜から OLP への誘導にとって重要であろう。

25.　2019 年 3 月 27 日(水)　山下照仁　抄読

Phosphorylation of the phosphatase PTPROt at Tyr399 is a molecular switch that controls osteoclast activity and bone mass in vivo.

Roth L, Wakim J, Wasserman E, Shalev M, Arman E, Stein M, Brumfeld V, Sagum CA, Bedford MT, Tuckermann J, Elson A.

Sci Signal 12:eaau0240, 2019

ホスファターゼ PTPROt の Tyr 399 でのリン酸化は、in vivo で破骨細胞活性と骨量を制御する分子スイッチである

破骨細胞による骨吸収は骨恒常性にとって不可欠である。Src キナーゼは、受容体型チロシンホスファターゼ PTPROt によって活性化され、破骨細胞活性を促進する。しかし一方で、状況によって、PTPROt は Src 活性を阻害し得る。 in vivo および in vitro の実験から、PTPROt は二機能性であり、抑制性残基 Tyr 527 および活性化残基 Tyr 416 の両方で Src を脱リン酸化することができる。野生型マウスおよび PTPROt 欠損マウスの骨量は同等であったにもかかわらず、内因性 PTPROt における C 末端のリン酸化部位、Tyr 399 をフェニルアラニンで置換すると、骨量が増加し破骨細胞活性が低下した。このノックインマウス由来の破骨細胞も Src 活性の低下を示した。両マウス系統由来の培養細胞および破骨細胞をもちいた実験により、PTPROt  の Tyr 399 のリン酸化が欠損すると、Src の活性化部位 pTyr 416 の脱リン酸化を PTPROt が引き起こすことを実証した。一方で、PTPROt の Tyr 399 リン酸化は、Grb2 との結合を介して Src を動員し、Src の阻害性残基 Tyr 527 を脱リン酸化して、Src 活性を亢進した。以上より著者らは、PTPROt の Tyr 399 での可逆的リン酸化は、分子スイッチであることを示した。すなわち、Src に対する相反した活性の選択を行うことで、それぞれのシグナル伝達による活性化制御を行っている。そしてこの Tyr 399 のリン酸化を阻止することにより in vivo で生理学的効果を誘導し得ると結論づけた。ほとんどの受容体型チロシンホスファターゼは C 末端に潜在的なリン酸化部位を含むので、その部位でのリン酸化またはその引続いて起こる機構を阻害することにより、チロシンホスファターゼの触媒活性を阻害する治療手段において、新たな代替法を提供できるだろう。