

2019年4月3日－7月31日

1. Nat Metab 1:111–124, 2019
Transferrin 受容体 2 は BMP と Wnt シグナルを介して骨量と病的骨形成を調節する
2. Development 146, dev171363. doi:10.1242/dev.171363, 2019
Wnt/ β -catenin シグナルは潜在的な代生歯歯胚形成を活性化する
3. Sci Adv 5, eaav2104, 2019
緊縮応答を阻害することは結核菌の休眠状態への移行を阻止し持続性を低下させる
4. Blood Adv 3 : 541-551, 2019
多発性骨髄腫の骨溶解性病変における IL-34 の役割
5. J Periodontal Implant Sci 48:337-346, 2018
歯周病を伴う末梢動脈血管疾患患者の炎症は促進する
6. Science 360: eaan4153, 2018
ノッチリガンド Dll1 は乳腺幹細胞とマクロファージが構成するニッチ間のクロストークに参与する
7. Bone 123:115-128, 2019
ゾレドロンート投与マウスへの歯槽骨ビスフォスフォネート投与は、抜歯窩治癒を改善し骨壊死を軽減する
8. Sci Rep 9:852, 2019
齲蝕は予防可能な疾患になってきている
9. Cell 176:1083-1097, 2019.
過剰な細胞成長は、細胞質の希釈を引き起こし、細胞老化に貢献する
10. Nat Cell Biol 21:430-441, 2019
吸収活性を持たない破骨細胞との相互作用と内皮細胞のプロテアーゼ活性は骨の伸長に影響を与える
11. Science 363: eaat9691, 2019
バクテリオファージは抗ウイルス免疫のトリガーとなり細菌感染の排除を妨げる
12. Clin Oral Implants Res. 2018 Oct;29 Suppl 18:54-92. doi: 10.1111/clr.13282.
インプラント治療に対する抗吸収薬の効果：系統的レビューとメタ解析
13. Commun Biol 2:176, 2019
Wnt5a は、ヒト骨髄性細胞において TLR2/4 リガンドであり、免疫寛容を誘導する

14. Sci Rep 9:4404, 2019
強力な咀嚼は骨細胞を活性化し、頑丈な顎骨を形成する
15. Bone 125:8-15, 2019
セメント質形成はOsterixと細胞外ピロリン酸の拮抗的相互作用により制御される
16. Am J Transl Res 11:1819-1826, 2019
Wnt4発現の喪失は歯髄炎におけるJNKシグナル伝達を介して歯髄幹細胞の象牙芽細胞分化能を抑制する
17. J Exp Med 216 : 428-449, 2019
Wnt5aは骨組織において前立腺がん細胞の休眠を誘導し維持する
18. Bone Res 7:12, 2019
慢性腎臓病のマウスにおける骨細胞変や FGF23 上昇、左心室肥大を DMP1 は予防する
19. Cell 177: 352-360, 2019
マグネシウムの流入はリボソームを調節して細菌の生存率を高める
20. J Clin Invest 129:3214-3223, 2019
RANKL 阻害は筋力とインスリン感受性を改善し、骨量を回復させる
21. J Clin Invest. 129:3058-3071, 2019
カテプシン K 欠損骨細胞は、授乳誘導性の骨喪失と副甲状腺ホルモン(PTH)の抑制を防ぐ
22. Proc Natl Acad Sci USA 116:11418-11427, 2019
細胞外のリン酸はFGF受容体シグナルを活性化し、FGF23の分解を阻止する
23. J D Res 98: 430-436, 2019
動電学的フローによるエナメル質への F⁻, Ca²⁺, K⁺, and Na⁺イオンの送達強化
24. Science 363: eaat4042, 2019
腸上皮細胞による常在菌抗原のエンドサイトーシスによる取り込みが粘膜T細胞の恒常性を制御している
25. Cell Commun 10:2795, 2019
間葉系前駆細胞において、TRAF3によるTGFβ分解促進は、加齢に伴う骨粗鬆症を引き起こす
26. Nature Materials | VOL 18 | JUNE 2019 | 627–637
脱細胞マトリックスを使用した歯の実質、間質細胞の再生
27. Arch Oral Biol 103:33-39, 2019
Interleukin-17は部分的にWNT5Aタンパク質誘導により歯髄炎において役割を果たす

28. Nat Commun. 10(1):2226, 2019
歯髄間葉系幹細胞における PTEN 遺伝子の非メチル化と転写活性化は骨形成を促進し、発癌を減少させる
29. Nat Biomed Eng. 2019, 3:558-570.
患者由来の iPS 細胞から in vitro で生成された骨様結節は病的骨表現型を再現する
30. J Dent Res 98:904-911, 2019
BMPシグナルはマウス切歯の間葉系幹細胞の維持に重要である
31. Cell Rep 27: 3916-3926, 2019
間葉系幹/間質細胞の貪食は乳がんにおける転移優位性を明らかにする
32. Immunity 49:1116-1131, 2018
細菌の代謝産物である酪酸は制御性T細胞を介しWnt10b発現を上昇させることにより、骨形成を促進する
33. Cell 177: 1600-1618, 2019
自閉症スペクトラム障害のヒト腸内細菌叢は、マウスの行動症状を促進する
34. J Dent Res 98:994-1001, 2019
フッ化物の過剰摂取によって、エナメル芽細胞の鉄の貯蔵量が減少する
35. Arch Oral Biol 105:13-19, 2019
鉄欠乏マウスでは齲蝕が重症化する

1. 19年4月3日(水) 小出雅則 抄読

Transferrin receptor 2 controls bone mass and pathological bone formation via BMP and Wnt signalling.

Rauner M, Baschant U, Roetto A, Pellegrino RM, Rother S, Salbach-Hirsch J, Weidner H, Hintze V, Campbell G, Petzold A, Lemaitre R, Henry I, Bellido T, Theurl I, Altamura S, Colucci S, Muckenthaler MU, Schett G, Komla Ebri D, Bassett JHD, Williams GR, Platzbecker U, Hofbauer LC.

Nat Metab 1:111–124, 2019

Transferrin 受容体 2 は BMP と Wnt シグナルを介して骨量と病的骨形成を調節する

トランスフェリン受容体 2 (Tfr2) は主に肝臓で発現され、鉄恒常性を調節する。著者らは、骨形成を阻害する新規の骨代謝調節因子として Tfr2 を見出した。Tfr2 欠損マウスは、鉄恒常性と肝臓の Tfr2 発現とは無関係に骨量と骨形成の増加を呈する。骨髄移植実験や細胞特異的 Tfr2 欠損マウスの研究は、Tfr2 が BMP-p38MAPK シグナル伝達を低下させて、特に骨芽細胞における Wnt 阻害因子であるスクレロスチン発現を減少させることを明らかにした。MAPK の活性化やスクレロスチンの過剰発現は Tfr2 欠損マウスにおける骨量の異常を回復させた。更に、著者らは Tfr2 の細胞外ドメインが骨形成タンパク質 (BMP) に結合し、おとり受容体として作用することにより BMP-2 誘導異所性骨化を阻害することを見出した。これらの結果より、Tfr2 は BMP 受容体または BMP 受容体の共受容体として働き、BMP 誘導性の骨形成を調節することを明らかにした。病的な過剰骨形成に対して、Tfr2 細胞外ドメインは治療薬になりうる可能性を示した。Tfr2 は BMP 誘導性スクレロスチン発現の微調節機構として重要かもしれない。

2. 2019年4月3日(水) 中村浩彰 抄読

Revitalising the rudimentary replacement dentition in the mouse

Popa EM, Buchtova M, Tucker AS.

Development 146, dev171363. doi:10.1242/dev.171363, 2019

Wnt/ β -catenin シグナルは潜在的な代生歯歯胚形成を活性化する

多くの哺乳類は乳歯と永久歯からなる二生歯性 (diphyodont) であるが、大臼歯のように一生歯性 (monophyodont) の歯も存在する。また、爬虫類などでは多生歯性を示すものもあり、このような歯性を制御する機構についてはわかっていない。生理的な歯胚形成開始期においては歯堤先端で Sox2 (幹細胞マーカーの一つ) が減弱し、Wnt/ β -カテニンシグナルが活性化することが知られている。

本研究では一生歯性であるマウス臼歯の鐘状期歯胚舌側に一過性に形成される rudimentary successional dental lamina (RSDL) に注目している。RSDL は歯の発生段階で退縮し、歯胚形成には至らないが、Sox2 を発現することから RSDL には歯胚を形成する潜在力があるのではないかと著者らは推測した。そこで、Sox2 発現細胞で

constitutively active β -catenin を発現して Wnt/ β -catenin シグナルが活性化される Sox2 Cre ERT2/+; Ctnnb1 lox(ex3) マウスを作製し、臼歯歯胚を形態学的に解析した。このマウスでは RSDL に蓄状期歯胚が形成され、これを腎皮膜下移植すると過剰歯が形成された。また、野生型マウスから RSDL のみを器官培養すると歯胚形成が生じることから、RSDL には歯胚を形成する潜在力があり、生理的には先行する歯胚から何らかの抑制機構が存在するのではないかと考察している。

本論文は、歯堤から歯胚が発生する過程には、歯堤上皮における Sox2 発現減弱と Wnt/ β -catenin シグナルの活性化が必須であることを明らかにしており、この機構は過剰歯や歯牙腫の発症にも関連することも示唆している。

3. 2019年4月10日(水) 三好智博 抄読

Inhibiting the stringent response blocks Mycobacterium tuberculosis entry into quiescence and reduces persistence.

Dutta NK, Klinkenberg LG, Vazquez MJ, Segura-Carro D, Colmenarejo G, Ramon F, Rodriguez-Miquel B, Mata-Cantero L, Porras-De Francisco E, Chuang YM, Rubin H, Lee JJ, Eoh H, Bader JS, Perez-Herran E, Mendoza-Losana A, Karakousis PC.

Sci Adv 5, eaav2104, 2019

[緊縮応答を阻害することは結核菌の休眠状態への移行を阻止し持続性を低下させる](#)

緊縮応答は、結核菌が様々なストレス下でその複製および代謝を遮断することを可能にする。筆者らは、緊縮応答酵素 Rel を欠く結核菌が、栄養飢餓の間にその複製速度を遅くすることができなかったことを示す。メタボロミクス分析により、栄養欠乏 rel 欠損株は、栄養豊富な培地中で指数関数的に増殖する野生型細菌の代謝と同様に代謝が増加し、静止状態に入ることができないことと一致した。rel 欠損は、栄養飢餓時および慢性感染マウスの肺におけるイソニアジドによる殺菌に対する感受性を増加させた。筆者らは、Rel の阻害剤について 200 万を超える化合物の医薬ライブラリーをスクリーニングし、そして化合物 X9 が栄養飢餓結核菌を直接殺すことができ、さらにイソニアジドの殺害活性を増強することができることを示した。Rel の阻害は、結核菌パーシスターを標的とする有望なアプローチであり、結核治療の期間を短縮する可能性がある。

4. 2019年4月10日(水) 平賀 徹 抄読

A role for IL-34 in osteolytic disease of multiple myeloma

Baghdadi M, Ishikawa K, Nakanishi S, Murata T, Umeyama Y, Kobayashi T, Kameda Y, Endo H, Wada H, Bogen B, Yamamoto S, Yamaguchi K, Kasahara I, Iwasaki H, Takahata M, Ibata M, Takahashi S, Goto H, Teshima T, Seino KI.

Blood Adv 3 : 541-551, 2019

[多発性骨髄腫の骨溶解性病変における IL-34 の役割](#)

多発性骨髄腫（MM）は、軸骨格の複数の部位で増殖し、消耗性の骨溶解性疾患を引き起こす血液悪性腫瘍である。インターロイキン-34（IL-34）は、コロニー刺激因子-1（CSF-1）受容体のリガンドとして作用し、CSF-1に代わり破骨細胞分化を誘導できる、新規に発見されたサイトカインである。本研究で我々は、IL-34をMMの骨溶解性疾患を加速する破骨細胞形成サイトカインとして同定した。IL-34はマウスMM細胞株MOPC315.BMで発現し、また、IL-34の発現は炎症誘発性サイトカインによる刺激または骨髄間質細胞によって促進されることが見出された。MM細胞由来のIL-34は、*in vitro*でマウス骨髄細胞からの破骨細胞形成を促進した。siRNAによるIL-34ノックダウンは、*in vitro*での破骨細胞形成と*in vivo*での骨溶解性疾患を抑制した。MM患者由来の骨髄穿刺液中のCD138陽性細胞におけるIL-34の発現レベルは、高い症例、低い症例、そして発現がみられない症例まで患者間で様々であった。MM細胞由来のIL-34は、ヒトCD141陽性単球からの破骨細胞形成を促進し、この作用はIL-34に対する中和抗体によって減弱した。本研究は、MM細胞におけるIL-34の発現を初めて示し、それが骨溶解を増強し得ること、およびIL-34がMM患者における病的破骨細胞形成を制御するための潜在的治療標的となることを示唆する。

5. 2019年4月17日（水）尾崎友輝 抄読

Accelerated inflammation in peripheral artery disease patients with periodontitis

Kure K, Sato H, Aoyama N, Izumi Y.

J Periodontal Implant Sci 48:337-346, 2018

歯周病を伴う末梢動脈血管疾患患者の炎症は促進する

目的：末梢動脈血管疾患（PAD）は、四肢に発生する虚血を伴う動脈硬化の一種である。以前の研究で、歯周炎患者はPADのリスクが高いと報告されている。ただし、これら2つの病気の関連性は未だ完全には解明されていない。この横断研究では、PAD患者と不整脈（ARR）患者を対照群として比較することにより、この関係を調査した。

方法：東京医科歯科大学病院を訪れた心血管疾患患者の大規模な調査を実施した。口腔内の状況と歯科的臨床測定値（ポケット深さ、診査時の出血、臨床的付着レベル、および欠損歯数）を調査した。また、唾液および歯肉縁下のプラークと末梢血をサンプルとして収集した。PAD患者（n = 25）、ARR患者（n = 25）を母集団全体から抽出した。同時に、PAD患者とARR患者は、年齢、性別、糖尿病の有病率、高血圧、脂質異常症、肥満、および喫煙率に関して一致させた。リアルタイムPCR法により細菌数を測定し、また酵素結合免疫吸着アッセイ法により血清中の細菌抗体力価および炎症性サイトカインレベルを測定した。

結果：PAD患者は、ARR患者よりも歯の欠損が多く、CRPの血清レベルおよびTNF- α が高かった。一方、他の歯科的臨床測定値、細菌抗体価、2つのグループ間の細菌数に統計的な有意差は認められなかった。

結論：著者らの調査結果は、PAD 患者の口腔および歯周状態は悪く、全身性炎症が亢進していることを示唆した。

6. 2019 年 4 月 17 日（水）何 治鋒、小林泰浩 抄読

Notch ligand Dll1 mediates cross-talk between mammary stem cells and the macrophageal niche.

Chakrabarti R, Celià-Terrassa T, Kumar S, Hang X, Wei Y, Choudhury A, Hwang J, Peng J, Nixon B, Grady JJ, DeCoste C, Gao J, van Es JH, Li MO, Aifantis I, Clevers H, Kang Y.

Science 360: eaan4153, 2018

[ノッチリガンド Dll1 は乳腺幹細胞とマクロファージが構成するニッチ間のクロストークに参与する](#)

幹細胞ニッチは、発生および恒常性において幹細胞機能を決定づける特異的な環境である。我々は、Notch リガンドである Dll1 は乳腺幹細胞 (MaSC) に豊富に発現しており、マウスモデルにおいて周囲のニッチにおいて間質マクロファージとの重要な相互作用を仲介することを示す。Dll1 の乳腺上皮細胞特異的遺伝子欠失は、乳腺における MaSC の数を減少させ、乳管形態形成の障害をもたらした。さらに、MaSC に発現する Dll1 は、間質マクロファージにおける Notch シグナル伝達を活性化し、Wnt3、Wnt10A、および Wnt16 などの Wnt ファミリーリガンドの発現を増加させ、それによって Dll1 を発現する MaSC の機能を促進するフィードバックループをスタートする。まとめると、これらの知見は、Dll1 媒介 Notch シグナル伝達を介して、MaSC とそれらのマクロファージニッチとの間の機能的に重要なクロストークを明らかにする。

7. 2019 年 4 月 24 日（水）堀部寛治 抄読

Rescue bisphosphonate treatment of alveolar bone improves extraction socket healing and reduces osteonecrosis in zoledronate-treated mice.

Hokugo A, Kanayama K, Sun S, Morinaga K, Sun Y, Wu Q, Sasaki H, Okawa H, Evans C, Ebetino FH, Lundy MW, Sadrerafi K, McKenna CE, Nishimura I.

Bone 123:115-128, 2019

[ゾレドロンート投与マウスへの歯槽骨ビスフォスフォネート投与は、抜歯窩治癒を改善し骨壊死を軽減する](#)

強力な窒素含有ビスフォスフォネート (N-BP) 投与患者への抜歯は、薬物関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ、以前の名称では Bisphosphonate-related osteonecrosis: BRONJ) の発生リスクがある。現在のところ、MRONJ の予防・治療に効果的な方法は確立されていない。病態生理学的な根拠は不明だが、N-BP の顎骨へ吸着し、長期残存することが MRONJ の発生に関連することが予

測・提唱されている。筆者らは、歯槽骨に吸着した N-BP 薬を除去することで MRONJ 発生の予防に効果的であると仮説を立てた。この論文では、マウス上顎頭骨の表面に吸着した蛍光標識 BP が、後から新規投与された BP が骨表面に吸着する際に、除去されることを実証した。筆者らは、ゾレドロネート (ZOL) などの N-BP 投与後に抜歯を行う BRONJ モデルマウスの餌をゲル状のものに変更し、BRONJ の発生における固形物が抜歯窩に擦れて生じる物理刺激の影響を可能な限り緩和した。ゲル状の餌を与えたモデルでは、従来の固形餌を与えたモデルと違い、粘膜治癒遅延による顎骨の露出の発生は抑制されたが、抜歯窩周囲の顎骨壊死、慢性的な歯肉炎を呈した。次に、N-BP 投与後に第一世代 BP などの低効力 BP (low potency BP: lpBP) を静脈から全身投与したが顎骨壊死の発生は抑制できなかった。しかし、抜歯直前に lpBP を歯肉への注射による局所投与を行ったところ、顎骨壊死、歯肉炎の発生を劇的に抑制することができた。また、抜歯窩は BP 非投与群と同程度の骨の形成・充填が認められた。この結果は、N-BP 投与患者の抜歯前にレスキューBPを投与することで骨表面に吸着したN-BPを除去し、MRONJの発生を抑制することが出来るという仮説と一致する。これらの所見は、N-BPによる全身的な骨粗鬆症治療を阻害することなく抜歯治療を行う新しい治療戦略の基礎概念となり得る。

8. 2019年4月24日(水)川原一郎 抄読

Infant dietary patterns and early childhood caries in a multi-ethnic Asian cohort.

Hu S, Sim YF, Toh JY, Saw SM, Godfrey KM, Chong YS, Yap F, Lee YS, Shek LP, Tan KH, Chong MF, Hsu CS.

Sci Rep 9:852, 2019

齲蝕は予防可能な疾患になってきている

ほとんどの歯科健診では、結果とそのときの食生活についての保健指導が行われている。本研究は、離乳時の食事パターンとその後2歳時と3歳時の齲蝕を調査した。離乳時の母乳主体食、ガイドライン食(シンガポールの離乳の推奨食)、簡易食とアジア特有の食事に分けて、その後2歳児、3歳児での齲蝕罹患を調査した。その結果、2歳児の食事指導と3歳児の齲蝕罹患に相関がなく、離乳食と3歳児齲蝕罹患に相関を認めた。幼児の齲蝕罹患予防には離乳食からの影響が強く、また、2歳児担ってからの指導は効果が疑問であることが明らかとなった。

9. 2019年5月8日(水)上原俊介 抄読

Excessive cell growth causes cytoplasm dilution and contributes to senescence.

Neurohr GE, Terry RL, Lengefeld J, Bonney M, Brittingham GP, Moretto F, Miettinen TP, Vaites LP, Soares LM, Paulo JA, Harper JW, Buratowski S, Manalis S, van Werven FJ, Holt LJ, Amon A.

Cell 176:1083-1097, 2019.

過剰な細胞成長は、細胞質の希釈を引き起こし、細胞老化に貢献する

細胞の大きさは細胞の種類によって大きく異なるが、特定の細胞の種類と増殖条件の範囲内では、細胞の大きさの分布は狭い。細胞の種類特異的な細胞サイズの維持がなぜ重要であるかは、あまり理解されていないままである。ここで我々は、出芽酵母および哺乳動物の初代培養細胞が特定のサイズを超えて成長すると、遺伝子誘導、細胞周期進行、および細胞シグナル伝達を損なうことを示す。これらの欠陥は、大きな細胞が核酸およびタンパク質の生合成を細胞体積の増加に合わせて調整することができないことに起因し、それは細胞質希釈を効果的にもたらず。我々はさらに、特定の限界サイズを超えた調整の喪失は、DNAが制限的になることによるものであることを示す。老化細胞が大きく、大きな細胞の表現型の多くを示すという観察に基づいて、我々は、最適な細胞機能を支持するDNA:細胞質比の範囲が限られており、これらの範囲外の比が加齢に寄与すると提案する。

10. 2019年5月8日（水）山下照仁 抄読

Endothelial proteolytic activity and interaction with non-resorbing osteoclasts mediate bone elongation.

Romeo SG, Alawi KM, Rodrigues J, Singh A, Kusumbe AP, Ramasamy SK.

Nat Cell Biol 21:430-441, 2019

吸収活性を持たない破骨細胞との相互作用と内皮細胞のプロテアーゼ活性は骨の伸長に影響を与える

成長板軟骨は、哺乳動物における多種多様な形状および大きさの骨格の生成に寄与する。軟骨の除去およびこのプロセスが骨の形状をどのように調節するかは、良く判っていない。本研究において、血管付随破骨細胞（VAO）と呼ばれる非骨吸収型の破骨細胞サブタイプを著者らは同定した。骨軟骨境界面の内皮細胞は、RANKL-RANKシグナル機構を通じてVAOを支持する。古典的な骨付随破骨細胞（BAO）とは異なり、VAOは軟骨吸収に不要であり、H型毛細血管の吻合を調節する。注目すべきことに、破骨細胞ではなく内皮細胞から放出されるマトリックスメタロプロテイナーゼ-9（MMP-9）を含むプロテアーゼは、骨伸長の方向性を決めるための軟骨吸収に必須であった。更に重要なことに、軟骨吸収を不適切に誘導することで新生血管の配向を乱すと、骨の形状が歪んだ。以上より、軟骨における内皮細胞のタンパク質分解機能を特定し、骨折治癒、関節炎および癌における血管の組織溶解特性を研究するための概念を提供した。

11. 2019年5月15日（水）吉田明弘 抄読

Bacteriophage trigger antiviral immunity and prevent clearance of bacterial infection

Sweere JM, Van Belleghem JD, Ishak H, Bach MS, Popescu M, Sunkari V, Kaber G,

Manasherob R, Suh GA, Cao X, de Vries CR, Lam DN, Marshall PL, Birukova M, Katznelson E, Lazzareschi DV, Balaji S, Keswani SG, Hawn TR, Secor PR, Bollyky PL. Science 363: eaat9691, 2019

バクテリオファージは抗ウイルス免疫のトリガーとなり細菌感染の排除を妨げる

バクテリオファージは細菌感染部位に豊富に存在するが、哺乳動物宿主に対するそれらの効果は不明である。我々は、細菌感染に対する免疫の抑制に関する、緑膿菌（Pa）によって産生されるPfバクテリオファージの病原的役割を同定した。PfはマウスにおいてPa創傷感染を促進することで慢性のヒトPa創傷感染に関連する。マウスおよびヒト白血球はPfをエンドサイトーシスし、そしてこの一本鎖DNAウイルスを取り込み、ファージRNA産生を引き起こす。このことは、Toll様受容体3（TLR3）およびTIRドメインを含むアダプター誘導インターフェロンβ（TRIF）依存性I型インターフェロン産生、腫瘍壊死因子（TNF）の阻害、および食作用の抑制を引き起こす。逆に、マウスをPfで免疫すると、Pa感染を予防する。このように、Pfは先天的ウイルスパターン認識反応を引き起こし、それにより細菌の排除が減弱する。また、ファージビリオンに対するワクチンは、細菌感染を防ぐための潜在的な戦略を示している。

12. 2019年5月15日（水）八上公利 抄読

The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis.

Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B.

Clin Oral Implants Res. 2018 Oct;29 Suppl 18:54-92. doi: 10.1111/clr.13282.

インプラント治療に対する抗吸収薬の効果：系統的レビューとメタ解析

[目的と方法] 成人集団の多くは抗骨吸収薬（ARD）による治療を受けているか、または治療を受けている。したがって、インプラント治療のさまざまな側面に関連して、ARD摂取の副作用の可能性を評価することは重要である。本研究は、「ARDを投与されている患者では、投与されていない患者と比較して、骨移植術を含むインプラント治療の結果および合併症はどうか」という点に焦点をあてた。研究は基準として（例えば：症例研究、コホート研究、症例対照研究、無作為抽出臨床研究、後ろ向きまたは前向き調査）ARDの全身投与の10例以上の患者を調査した。様々な患者の薬物投与と手術関連パラメータ、すなわちインプラント喪失、移植手術における合併症/失敗、インプラント周囲の骨の骨量/喪失、薬物関連の顎骨壊死（MRONJ）、およびインプラント周囲辺縁の骨レベルの減少、薬物関連顎骨壊死（MRONJ）とインプラント周囲炎について多変量分析と良質な評価が行われた。

[結果] 10人以上の患者を含む7件のホルモン補充療法（HRT）、24件のビスホスホネート（BP）投与（主に骨粗鬆症治療のための低用量）の調査研究が薬物を服用していない患者と識別された。さらに、インプラント治療を行ったMRONJに関する7件の研究が

含まれていた。患者レベルについて報告している4つの研究およびインプラントレベルについて報告している8つのメタアナリシスに基づく研究は、BPs（主に骨粗鬆症治療のための低用量投与）と対照の患者との間にインプラント喪失に関して有意差はなかった。さらに、低用量のBP投与はインプラント辺縁周囲骨レベルを損なわなかった。2つの研究に基づくと、HRTはインプラント周囲辺縁骨レベルに関してわずかに有意な負の効果を及ぼしていたが、インプラントの生存率に関して患者レベルとインプラントレベルへの悪影響は観察されなかった。一人の患者データを報告した6件では、骨粗鬆症のためのBP投与患者におけるMRONJは、薬物投与開始後36ヶ月以上経過した症例の70%に出現し、一方、癌患者ではMRONJは36ヶ月未満の症例の64%に出現した。

[結論] 骨粗鬆症治療のための低用量経口BP摂取は、一般的にインプラント治療を危険にさらすことはない。そして、ARD摂取患者は、BP摂取なしのインプラント患者と比較して、より多くのインプラントを失うこともインプラント関連合併症/失敗もおこらない。高用量BPまたは他の広く使用されているARD（例えば、デノスマブ）のインプラント治療に対する考えられる影響、または骨移植術の成功または安全性について利用可能な情報はほとんどなかった。したがって、悪性腫瘍治療のための高用量ARD摂取患者、長期間にわたる経口BPの患者は、MRONJの高リスク患者と考えるべきである。

13. 2019年5月22日（水）堀部寛治 抄読

Wnt5a is a TLR2/4-ligand that induces tolerance in human myeloid cells.

Mehmeti M, Bergenfelz C, Källberg E, Millrud CR, Björk P, Ivars F, Johansson-Lindbom B, Kjellström S, André I, Leandersson K.

Commun Biol 2:176, 2019

Wnt5a は、ヒト骨髄性細胞において TLR2/4 リガンドであり、免疫寛容を誘導する

自然免疫は、過剰な免疫応答を回避するため、迅速で動的かつ高度に調節されている。この調節は免疫寛容システムによって行われるが、このシステムについては未だ不明瞭である。Wnt5a は、主に発生過程および癌に関与するシグナル伝達タンパク質である。炎症性骨髄細胞に対する Wnt5a の効果は、炎症の抑制と誘導の相反する報告がなされており判然としない。この論文では、単球・マクロファージ培養、in vitro での質量分析、ショウジョウバエの Wnt5a ホモログの WntD（哺乳類の Wnt5a 構造が不明なため代用）タンパク質構造解析を組み合わせ、Wnt5a が Toll-like receptor (TLR) 2 および 4 に直接結合するリガンドであることを示している。骨髄性免疫細胞において Wnt5a と TLR の結合は、MyD88-NFκB および AP-1 シグナルを誘導し、マウスでは炎症誘発性、ヒトでは抗炎症性と相反する応答性を示す。これらのデータは、炎症細胞において Wnt5a の機能は、TLR シグナルを調節することにある。Wnt5a-TLR は、ヒト骨髄性細胞において内因性の免疫寛容関連分子パターン (tolerance-associated molecular pattern: TAMP) として作用し、IL-10 および自然免疫寛容を誘導することを明らかにし

た。

14. 2019年5月22日（水）荒井 敦 抄読

Forceful mastication activates osteocytes and builds a stout jawbone.

Inoue M, Ono T, Kameo Y, Sasaki F1, Ono T, Adachi T, Nakashima T.

Sci Rep 9:4404, 2019

強力な咀嚼は骨細胞を活性化し、頑丈な顎骨を形成する

骨は、骨リモデリングと呼ばれる吸収および形成の再構成プロセスを経ることで、機械的負荷に耐えることができる。食物摂取では咀嚼筋による咀嚼力が必要である。加えられる咀嚼力の大きさは、顎骨の形状と密接に関連していると考えられてきた。しかし、相関関係と因果関係のは明らかになっていない。本論文では、マウスに大きな咀嚼力を引き出すためにハードダイエット（HD）を与えた咀嚼増加の新規マウスモデルを確立した。コンピュータシミュレーションの結果は、顎骨への咀嚼負荷が、強い咀嚼力による典型的な骨プロファイルをもたらすことを示した。これは、マウスのインビボ実験でのマイクロコンピュータ断層撮影（マイクロCT）分析によっても確認された。咀嚼の増加はインスリン様成長因子（IGF）-1を誘導し、骨細胞のスクレロステチンを抑制しました。IGF-1は、腱由来前駆細胞からの骨芽細胞形成を誘導した。これらの知見は、咀嚼の増加による機械的負荷の際に骨細胞がサイトカイン発現のバランスをとることで骨形成を増強することを示している。この骨形成は顎骨の形態学的変化をもたらし、さらに骨は機械的環境に適応することを示唆している。

15. 2019年5月29日（水）中村浩彰 抄読

Antagonistic interactions between osterix and pyrophosphate during cementum formation

Choi H, Liu Y, Jeong JK, Kim TH, Cho ES

Bone 125:8-15, 2019

セメント質形成はOsterixと細胞外ピロリン酸の拮抗的相互作用により制御される

細胞外ピロリン酸濃度はピロリン酸合成酵素であるヌクレオチドピロホスファターゼ1（Npp1; Enpp1によってコード）とピロリン酸を細胞外へ輸送するAnk（progressive ankylosis protein）によって調節されている。本論文は細胞外のピロリン酸濃度がOsterix、Wnt/ β -cateninシグナル、FGFシグナルを介してセメント芽細胞の活性とセメント質の石灰化を制御することを示唆したものである。

著者らはEnpp1 asj やAnk-KOマウスでは歯頸部にセメント質の過形成が生じることに注目した。このことから細胞外ピロリン酸濃度の低下は、セメント芽細胞の活性化を惹起するのではないかと仮説をたて、形態学的、細胞生物学的に検討している。Enpp1 asj マウスを免疫組織化学的に解析したところ、Osterix陽性細胞の増加、Wnt/ β -catenin

シグナルの増強がみられた。また、株化セメント芽細胞であるOCCM-30を用いて、shRNAによりAnkまたはEnpp1を欠損させると、Osterix発現、active Wnt/ β -catenin量が増加し、セメント芽細胞マーカー発現および石灰化を亢進させた。このことはAnkまたはEnpp1欠損により細胞外ピロリン酸濃度が減少するとセメント芽細胞分化、セメント質の石灰化が促進されることを示唆している。一方、Osterix欠損はAnk、Enpp1および細胞外のピロリン酸合成酵素であるNTPPPHase (nucleoside triphosphate pyrophosphohydrolase) 発現を増加させ、細胞外ピロリン酸を上昇させることによりセメント芽細胞分化と石灰化を抑制することがわかった。また、Enpp1 asj のセメント質過形成はOsx OC : Enpp1 asjマウスやWls OC : Enpp1 asjマウスでは完全にはレスキューされなかったことから、セメント芽細胞分化にはOsx, Wnt/ β -カテニンシグナル以外に、FGF (fibroblast growth factor) シグナルも関与しているのではないかと推察している。

歯根膜はセメント質と歯槽骨を結びつける結合組織であり、生理的には石灰化しない。細胞外ピロリン酸濃度をどのように認識するかについては不明であるが、このような機構が歯根膜組織の維持に関与していると考えると興味深い。

16. 2019年5月29日 (水) 原 弥革力 抄読

Loss of Wnt4 expression inhibits the odontogenic potential of dental pulp stem cells through JNK signaling in pulpitis.

Zhong TY, Zhang ZC, Gao YN, Lu Z, Qiao H, Zhou H, Liu Y.

Am J Transl Res 11:1819-1826, 2019

Wnt4発現の喪失は歯髄炎におけるJNKシグナル伝達を介して歯髄幹細胞の象牙芽細胞分化能を抑制する

炎症状態における歯髄幹細胞 (DPSC) の象牙芽細胞分化は歯髄炎の過程において重要である。DPSCは、炎症状態において象牙芽細胞分化能を失うことが報告されている。本研究の目的は、炎症性微小環境におけるDPSCの象牙芽細胞分化障害のメカニズムを解明することである。我々はrecombinant lentiviral Wnt4およびWnt4 siRNAを用いてWnt4発現を調節した。アルカリホスファターゼ染色とアリザリンレッド染色さらにReal-time PCRを実施して、過剰発現または発現抑制されたWnt4のいずれかを用いてDPSCの象牙芽細胞分化能を評価した。さらに、JNKシグナル経路の阻害剤であるSP600125を使用し、DPSCの象牙芽細胞分化能を評価した。結果として、Wnt4は炎症条件下のDPSCにおいて下方制御され、DPSCにおけるWnt4発現の低下は象牙芽細胞分化を抑制した。また、炎症条件下のDPSCにおけるWnt4の過剰発現は、象牙芽細胞分化を促進した。さらに、JNKシグナル経路はDPSCのWnt4を介した象牙芽細胞分化に関与していた。まとめると、Wnt4は炎症条件下のDPSCにおける象牙芽細胞分化障害の過程で、JNKシグナル経路に影響を及ぼすことによって機能することができる。

17. 2019年6月5日（水）加藤大樹、小林泰浩 抄読

Wnt5a induces and maintains prostate cancer cells dormancy in bone.

Ren D, Dai Y, Yang Q, Zhang X, Guo W, Ye L, Huang S, Chen X, Lai Y, Du H, Lin C, Peng X, Song L.

J Exp Med 216 : 428-449, 2019

Wnt5aは骨組織において前立腺がん細胞の休眠を誘導し維持する

前立腺癌（PCa）患者のかなりの割合で、数年または数十年の潜伏期間後、骨転移が現れる。古典的Wnt/ β -カテニンシグナルは、癌細胞の休眠に関与することが示唆されている。しかしながら、これらの腫瘍細胞がどのように骨微小環境由来のWnt/ β -カテニンシグナルの制御下で休眠状態を保ち、あるいは再発するのかは不明のままである。ここでは、骨芽細胞ニッチから分泌されたWnt5aは、Wnt/ β -カテニンシグナルを抑制するSiah E3ユビキチンタンパク質リガーゼ2（SIAH2）発現を誘導することによって、in vitroおよびin vivoで可逆的にPCa細胞の休眠を誘導することを報告する。さらに、PCa細胞におけるWnt5a誘導性の休眠効果は、受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体2（ROR2）に依存し、PCa患者において、ROR2発現と骨転移のない生存との間に負の相関が観察される。したがって、これらの結果は、Wnt5a/ROR2/SIAH2シグナル伝達軸が、骨組織におけるPCa細胞の休眠誘導および維持に決定的な役割を果たすことを実証し、前立腺がん治療において骨組織中のPCa細胞の休眠誘導を介したWnt5aの潜在的な有用性を示唆する。

18. 2019年6月5日（水）小出雅則 抄読

DMP1 prevents osteocyte alterations, FGF23 elevation and left ventricular hypertrophy in mice with chronic kidney disease

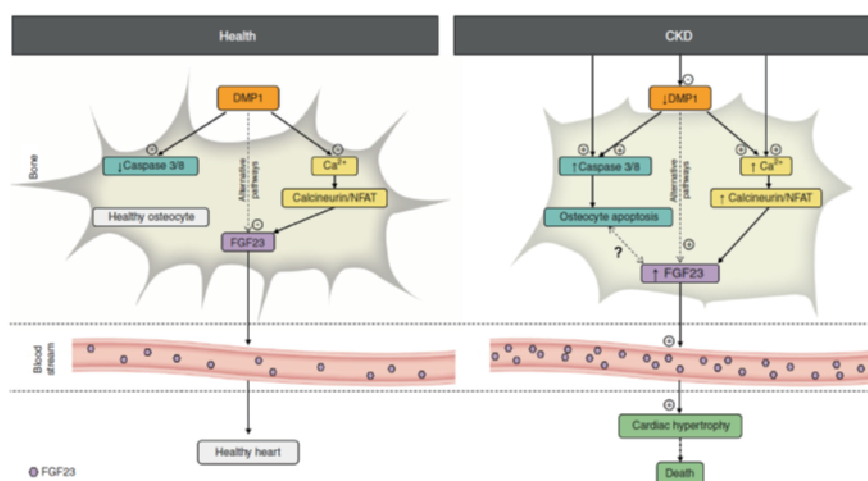
Dussold C, Gerber C, White S, Wang X, Qi L, Francis C, Capella M, Courbon G, Wang J, Li C, Feng JQ, Isakova T, Wolf M, David V, Martin A.

Bone Res 7:12, 2019

慢性腎臓病のマウスにおける骨細胞変や FGF23 上昇、左心室肥大を DMP1 は予防する

慢性腎臓病（CKD）において、骨やミネラル代謝の変化はfibroblast growth factor-23（FGF23）の産生の増加を伴い、心血管死に寄与する。Dentin matrix protein 1（DMP1）はFGF23産生を減少させ、骨形成を促進すると考えられている。しかし、CKDにおける効果は不明である。著者らは、CKDにDMP1を補給することで骨を改善し、FGF23上昇を防ぎ、結果として生じる有害な心血管疾患を改善するという仮説を検証した。著者らは、CKDモデルとしてCol4a3^{-/-}マウスにおけるDMP1の効果調べた。Col4a3^{-/-}マウスは、腎機能障害、骨のDMP1発現の減少、骨量の減少、骨細胞形態の変化、骨細胞アポトーシスの増加、血清FGF23の増加、高リン血症、左心室肥大ならびに生存率

の低下を呈した。Col4a3^{-/-}マウスにおけるDMP1の遺伝的、薬理的補充は、骨細胞アポトーシスを防ぎ、骨細胞ネットワークを保存し、骨量を回復し、NFAT誘導FGF23転写を減弱させることによりFGF23レベルを低下し、血清リン酸を増加させた。腎機能障害と高リン血症の悪化にも関わらず、DMP1は左心室肥大の発症を防ぎ、Col4a3^{-/-}マウスの生存率を改善した。従って、CKDがDMP1発現を減少させるのに対して、その回復はFGF23を低下させ、CKDにおける骨と心臓を改善するための治療薬になりうる可能性を示した。



骨細胞におけるアポトーシスやNFATシグナル伝達の調節によるDMP1の保護的役割：健常時において、DMP1は適切な骨量を維持し、骨細胞のアポトーシスを防ぎ骨細胞ネットワークを維持する。CKDにおいて、DMP1は減少する。骨細胞アポトーシス、骨細胞形態の変化、FGF23の増加を引き起こす。このFGF23は、左心室肥大や早死にを促進する。

19. 2019年6月12日(水) 三好智博 抄読

Magnesium Flux Modulates Ribosomes to Increase Bacterial Survival.

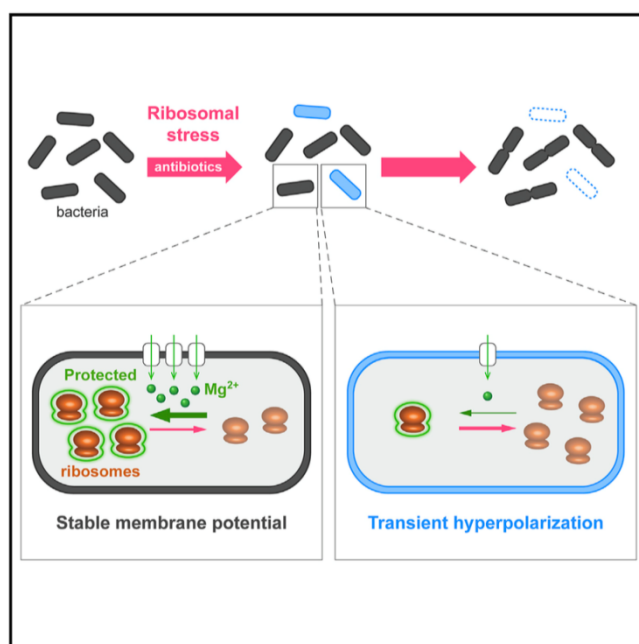
Lee DD, Galera-Laporta L, Bialecka-Fornal M, Moon EC, Shen Z, Briggs SP, Garcia-Ojalvo J, Süel GM.

Cell 177: 352-360, 2019

[マグネシウムの流入はリボソームを調節して細菌の生存率を高める](#)

細菌は抗生物質に曝露されたのち、ストレスによる回復過程において細胞間で変動性を示す。休眠中の細菌の回復力は通常高いことが知られている。本論文では、枯草菌を用いて細胞の膜電位を測定することによって、活発に活動している細菌がイオン流入調節に基づく別のメカニズムを介してリボソームをターゲットとする抗生物質に対抗することができることを示した。成長欠陥細胞は膜電位の一過性の上昇(過分極)後に細胞死を示した。一方、成長細胞は過分極現象をせず生存率の上昇を示した。リボソームの

構造的不安定さをもたらす変異体とプロテオーム解析を用いて、ストレスから回復する力がマグネシウム流入によって生じ、過分極を妨げることを明らかにした。したがって、イオン流入のコントロールは、リボソームストレスに対処するために機能することを示した。以上の結果は、リボソームを標的とする抗生物質の有効性を高めるための新しいアプローチを示唆し、そしてリボソームと膜電位との興味深い関係性を明らかにした。



20. 2019年6月12日（水）平賀 徹 抄読

RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass.

Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, Douni E, Ferrari S.

J Clin Invest 129:3214-3223, 2019

RANKL 阻害は筋力とインスリン感受性を改善し、骨量を回復させる

RANKL は破骨細胞形成を促進し、一方オステオプロテゲリン（OPG）はそれを阻害する。RANKL に対する中和抗体であるデノスマブは骨粗鬆症の骨強度を改善する。また、OPG はデュシェンヌ型筋ジストロフィー（mdx）および除神経誘発性萎縮症のマウスモデルにおいて筋力を向上させるが、他の条件における筋力低下に対する役割および作用機序については明らかにされていない。我々は骨粗鬆症の女性、RANKL を過剰発現するマウス（HuRANKL-Tg⁺）、およびサルコペニアを発症する Pparb 欠損マウス（Pparb^{-/-}）の筋肉に対する RANKL 阻害薬の効果調べた。女性における3年以上のデノスマブ投与は無治療と比較して四肢骨格筋量と握力を改善したが、ビスホスホネートでは同様の作用はみられなかった。HuRANKL-Tg⁺マウスは、下肢力と最高速度の低下、およびI型・II型線維の減少を伴う下肢筋肉量は減少を示した。OPG とデノスマ

ブは共に、筋肉量の増加に比例して四肢の力を増加させた。また、筋肉インスリン感受性およびグルコース取り込みを著しく改善し、筋肉におけるミオスタチンおよびタンパク質チロシンホスファターゼ受容体- α などの抗筋原性および炎症性遺伝子発現を減少させた。同様に、Pparb^{-/-}マウスにおいて、OPGは筋肉量および力を増加させ、同時にそれらのインスリンシグナル伝達および骨格筋における炎症性遺伝子の高発現を正常化した。結論として、骨粗鬆症のマウスとヒトの筋力とインスリン感受性をRANKLは悪化させ、一方RANKL阻害薬は改善する。よって、デノスマブはサルコペニアに対する新規の治療アプローチとなり得ると考えられる。

21. 2019年6月19日(水) 上原俊介 抄読

Cathepsin K-deficient osteocytes prevent lactation-induced bone loss and parathyroid hormone suppression.

Lotinun S, Ishihara Y, Nagano K, Kiviranta R, Carpentier V, Neff L, Parkman V, Ide N, Hu D, Dann P, Brooks D, Boussein ML, Wysolmerski J, Gori F, Baron R.

J Clin Invest. 129:3058-3071, 2019

カテプシンK欠損骨細胞は、授乳誘導性の骨喪失と副甲状腺ホルモン(PTH)の抑制を防ぐ

授乳は、乳汁中に十分なカルシウムを供給するため、骨量減少を引き起こす。これは、破骨細胞による骨吸収だけでなく、骨細胞と周囲の骨小腔の吸収も含む。骨細胞が骨量減少に寄与する正確なメカニズムは、不明である。骨細胞は、カテプシンK (Ctsk) を含む骨吸収のために破骨細胞において必要とされる遺伝子を発現し、そして授乳はそれらの発現を高める。我々は、骨細胞におけるCtsk欠損が、授乳中に見られる骨細胞の骨小腔面積の増加、ならびに破骨細胞数の増加、海綿骨体積、皮質骨の厚み及び機械的強度の減少を妨げることを示す。さらに、骨細胞におけるCtsk欠損は骨副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP) を増加させ、授乳により誘導された血清副甲状腺ホルモン (PTH) の減少を防止したが、血清1,25(OH)₂D (活性型VD) の増加を増幅した。これらの変化の正味の結果は、正常範囲内の血清および乳中カルシウムレベルを維持することであり、子孫の正常な骨格発達を確実にする。我々の研究は、授乳の生理学的状態における骨細胞性の骨小腔周囲のリモデリングの基本的な役割を確認し、骨細胞由来のCtskが骨細胞の骨小腔周囲のリモデリングだけでなくPTH、PTHrP、活性型VD及び破骨細胞形成の調節と授乳に伴う高いカルシウム要求に応答した骨量減少にも寄与するという遺伝的証拠を提供する。

22. 2019年6月19日(水) 高橋直之 抄読

Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation.

Takashi Y, Kosako H, Sawatsubashi S, Kinoshita Y, Ito N, Tsoumpra MK, Nangaku M, Abe M, Matsuhisa M, Kato S, Matsumoto T, Fukumoto S.

Proc Natl Acad Sci USA 116:11418-11427, 2019

細胞外のリン酸はFGF受容体シグナルを活性化し、FGF23の分解を阻止する

骨細胞が産生するFGF23は、血清のリン酸 (Pi) を減少させるホルモンである。Pi制御におけるその中心的な役割を反映して、血清FGF23値は血清Piにより厳密に調節されているが、その機序は不明である。FGF23値は、転写レベルで、また翻訳後に不活性フラグメントへの切断によって調節される。ムチン型糖鎖転移酵素GALNT3は、FGF23にO-グリコシル型糖鎖を付けることで、FGF23の切断を防ぎ、血清FGF23値の増加をもたらすように作用する。本研究では、高Piの食餌をマウスに与え、Pi感知機構を調べた。高Pi食餌は、血清のPi値およびFGF23値の増加をもたらした。一方高Pi食餌は、骨組織でのFGF23の発現を増強しなかったが、GALNT3の発現を増強した。高Pi濃度によるGALNT3の誘導は、骨芽細胞様細胞のUMR106細胞においても観察された。この現象は、ERK (extracellular regulated kinase) 経路の活性化により媒介された。プロテオミクス解析より、高Pi濃度によってリン酸化されるFGF受容体のサブタイプ (FGFR1c) を同定した。高Pi濃度によるFGFR1cのリン酸化は、標準FGFRリガンド(FGF2)に結合したFGFR1cに起こるリン酸化とは異なっており、この現象は骨芽細胞特異的に起こるものであった。骨芽細胞/骨細胞におけるFGFR阻害剤およびFGFR1の骨芽細胞/骨細胞特異的な欠失は、高Pi食餌が誘発する血清FGF23および大腿骨Galnt3発現の増加を無効にした。以上の知見は、細胞外のリン酸濃度はFGF受容体を介して認識され、FGF23の分泌を調節するという新しい調節機構を証明したものである。

23. 2019年6月26日 (水) 川原一郎 抄読

Enhanced Delivery of F^- , Ca^{2+} , K^+ , and Na^+ Ions into Enamel by Electrokinetic Flows.

Peng C, de Sousa FB, Gan HY, Kwon HJ, Park S, Kilpatrick-Liverman L, Wang W, Lavender S, Pilch S, Han J.

J D Res 98: 430-436, 2019

動電学的フローによるエナメル質への F^- , Ca^{2+} , K^+ , and Na^+ イオンの送達強化

歯の表面にできる初期齲蝕は、ミネラルの供給環境によっては再石灰化が期待出来る。しかし、歯の表面からある程度の深さになるとミネラルの浸透が困難で、再石灰化できない。本報告では、ミネラル分子をエナメル質深層に浸透させる試みである。界面動電流によって、フッ化物 (F^-)、カリウム (K^+)、カルシウム (Ca^{2+})、ナトリウム (Na^+) などのさまざまなイオンをエナメル質の脱灰部またはヒドロキシアパタイト結晶のナノ細孔に輸送、浸透させる方法を示した。今回の海面動電流法によってアニオン、カチオンの両方をエナメル質のナノレベルの隙間を通して深層まで到達することが確認された。また、輸送深さおよび速度は浸透時間および印加電圧によって制御することがで

きた。この技術は、齲蝕予防、再石灰化、歯の白化、および臨床歯科におけるナノ医療送達、ならびに骨などの様々な生体材料へ応用できる可能性がある。

24. 2019年6月26日（水）吉田明弘 抄読

Endocytosis of commensal antigens by intestinal epithelial cells regulates mucosal T cell homeostasis.

Ladinsky MS, Araujo LP, Zhang X, Veltri J, Galan-Diez M, Soualhi S, Lee C, Irie K, Pinker EY, Narushima S, Bandyopadhyay S, Nagayama M, Elhenawy W, Coombes BK, Ferraris RP, Honda K, Iliev ID, Gao N, Bjorkman PJ, Ivanov II.

Science 363: eaat4042, 2019

[腸上皮細胞による常在菌抗原のエンドサイトーシスによる取り込みが粘膜T細胞の恒常性を制御している](#)

常在菌は宿主組織に侵入することなく、宿主の生理機能に影響を与える。本研究ではセグメント細菌のタンパク質が侵入性細菌のクラスリン依存的なエンドサイトーシスと異なり、接着によるエンドサイトーシスにより腸管上皮細胞に輸送されることを示す。このプロセスは粘膜のTh17細胞への分化を刺激する抗原を含む、細菌細胞壁関連タンパク質を腸管上皮細胞の細胞質にCDC42タンパク質依存的に注入する。In vivoでCDC42活性を除くとセグメント細菌により誘導されるエンドサイトーシスが機能しなくなる。そして、上皮による抗原取り込みが減少し、それに伴い粘膜のTh17細胞が減少する。これらの結果は常在腸内細菌と宿主が直接コミュニケーションすることを示した。さらに、生理的状态で腸管上皮細胞は常在菌から抗原を取り込み、常在菌に対するT細胞性の免疫応答を引き起こすことを示している。

25. 2019年7月 3日（水）山下照仁 抄読

TGF β -induced degradation of TRAF3 in mesenchymal progenitor cells causes age-related osteoporosis.

Li J, Ayoub A, Xiu Y, Yin X, Sanders JO, Mesfin A, Xing L, Yao Z, Boyce BF.

Cell Commun 10:2795, 2019

[間葉系前駆細胞において、TRAF3によるTGF \$\beta\$ 分解促進は、加齢に伴う骨粗鬆症を引き起こす](#)

加齢に伴う炎症状態は、骨破壊を促進し骨形成を阻害することにより、骨粗鬆症を誘発する。TRAF3は、破骨細胞前駆細胞においてRANKLが誘導するNF- κ Bシグナル伝達を阻害することにより、骨破壊を制限する。しかしながら、間葉系前駆細胞

(mesenchymal progenitor cells: MPCs)におけるTRAF3の役割は不明である。本研究では以下の点を明らかにした。MPCsでTRAF3を欠損したマウスは、骨形成の減少と骨破壊の促進により、骨粗鬆症を早期に発症した。若いマウスでは、TRAF3はMPCsの

β -カテニン分解を防ぎ、骨芽細胞の形成を維持した。ただし、マウスでもヒトでも、加齢に伴いTGF β 1が骨吸収された骨から放出されると、TRAF3タンパク質レベルは減少した。そのメカニズムとして、TGF β 1は、MPCsにおいてTRAF3の分解を促進し、GSK-3 β を介した β -カテニンの分解を介して骨芽細胞形成を阻害した。すなわち、TRAF3は、MPCsから骨芽細胞への分化を促進する作用がある。さらに、MPCsにおけるTRAF3の欠損は、NF- κ BサブユニットのRelAおよびRelBを活性化してRANKL発現を亢進し、（結果的に破骨細胞の亢進を伴い？）骨破壊が促進した。以上より、老齢においてもTRAF3を薬理的に安定化すれば、骨破壊を抑制し骨形成を促進することにより、加齢に伴う骨粗鬆症を治療・予防できると結論した。

26. 2019年7月 3日（水）荒井 敦 抄読

Parenchymal and stromal tissue regeneration of tooth organ by pivotal signals reinstated in decellularized matrix

Ling He , Jian Zhou, Mo Chen, Chyuan-Sheng Lin, Sahng G. Kim, Yue Zhou, Lusai Xiang, Ming Xie, Hanying Bai, Hai Yao⁸, Changcheng Shi, Paulo G. Coelho, Timothy G. Bromage , Bin Hu, Nick Tovar, Lukasz Witek, Jiaqian Wu, Kenian Chen, Wei Gu, Jinxuan Zheng, Tzong-Jen Sheu, Juan Zhong, Jin Wen, Yuting Niu, Bin Cheng, Qimei Gong, David M. Owens, Milda Stanislauskas, Jasmine Pei, Gregory Chotkowski, Sainan Wang, Guodong Yang, David J. Zegarelli, Xin Shi, Myron Finkel, Wen Zhang, Junyuan Li, Jiayi Cheng , Dennis P. Tarnow, Xuedong Zhou, Zuolin Wang, Xinquan Jiang, Alexander Romanov, David W. Rowe, Songlin Wang, Ling Ye, Junqi Ling and Jeremy Mao

Nature Materials | VOL 18 | JUNE 2019 | 627–637

脱細胞マトリックスを使用した歯の実質、間質細胞の再生

細胞は臓器の実質を再生するために移植されるが、移植された実質細胞がどのようにして間質再生を誘導するかは不明な点が多い。脱細胞化マトリックスの一般的な使用にもかかわらず、組織の再生および回復に関する重要なシグナルは明らかになっていない。本論文はAlx3がWnt3aと血管内皮細胞増殖因子を直接的に活性化することによってアダルトの実質と間質の再生を調整したことを明らかにした。通常のアダルト前駆細胞によって形成された実質とは対照的に、脱細胞化スキャフォールド内に移植したAlx3を回復させたアダルト由来の前駆細胞は、血管内皮増殖因子シグナル活性化による血管新生間質だけでなくWnt/ β -カテニンシグナル活性化による象牙質形成も上昇した。歯髄切除後の同所性大型動物モデルでは、Wnt3a内在性細胞が神経血管を再生し、さらに象牙芽細胞様細胞の分化も誘導することで天然象牙質と構造が類似する新生象牙質形成が認められた。これらのことから、Alx3-Wnt3aシグナルは、再生能力の低下した出生後の前駆細胞の成体組織再生能を向上する。枯渇した脱細胞化マトリックス内の細胞内シ

グナルは、遺伝子または対応するタンパク質によって回復され得ることが示唆された。

27. 2019年7月10日（水）原 弥革力 抄読

Interleukin-17 plays a role in pulp inflammation partly by WNT5A protein induction.

Mengyu Liua, Yuan Zhaob, Chenglin Wanga, Haiyun Luoa, Peng A, Ling Yea.

Arch Oral Biol 103:33-39, 2019

Interleukin-17は部分的にWNT5Aタンパク質誘導により歯髄炎において役割を果たす

【目的】本研究の目的は、歯髄炎におけるInterleukin (IL) -17の役割とWNT5AとIL-17の関係性を調べることである。【方法】免疫組織化学的染色を用いて歯髄組織におけるTumor necrosis factor- α (TNF- α)、WNT5AおよびIL-17の発現を検出した。抗IL-17中和抗体をラット歯髄炎モデルに使用し、歯髄炎におけるIL-17の役割を検索した。TNF- α 、WNT5AまたはIL-17組換えタンパク質を用いてヒト歯髄細胞を処理した。RT-PCR、ウェスタンブロットおよびELIZAを用いてmRNAとタンパク質の発現を検出した。トランスウェルアッセイを用いて、ヒト単球細胞株であるTHP-1の遊走能を測定した。【結果】IL-17およびWNT5Aは、ヒトおよびラット歯髄炎組織のTNF- α 高発現領域に共発現されている。IL-17は主に、サイトカインの調節とマクロファージの遊走を介して炎症におけるその正の調節的役割に寄与している。抗IL-17中和抗体は、歯髄炎における炎症性細胞浸潤およびTNF- α 発現を抑制することができる。TNF- α は部分的にWNT5Aを介してIL-17の発現を促進し、WNT5AはMitogen-activated protein kinase (MAPK) - P38およびERK 経路によりIL-17発現を調節する。【結論】IL-17は歯髄の炎症における炎症メディエーターとして機能する。IL-17の発現は、WNT5Aによって部分的に調節される。

28. 2019年7月10日（水）堀部寛治 抄読

Methylation and PTEN activation in dental pulp mesenchymal stem cells promotes osteogenesis and reduces oncogenesis.

Shen WC, Lai YC, Li LH, Liao K, Lai HC, Kao SY, Wang J, Chuong CM, Hung SC.

Nat Commun. 10(1):2226, 2019

歯髄間葉系幹細胞における PTEN 遺伝子の非メチル化と転写活性化は骨形成を促進し、発癌を減少させる

ヒト歯髄 (DP-MSC) および骨髄 (BM-MSC) 由来の間葉系幹細胞間での系統決定および腫瘍形成について、十分な両者の特徴付けられた比較・区別はされていない。この論文では、DP-MSC は BP-MSC よりも、骨形成能が高く、脂肪生成能は低い特徴を有しており、移植部では象牙質歯髄様複合体を形成、そして DP-MSC は発癌性の形質転換に対して耐性を有することを報告している。全ゲノム RNA シーケンスおよび遺伝子発現解析は、脂肪細胞および骨芽細胞分化経路、骨髄新生経路、および PTEN / PI3K / AKT 経路が BM-MSC と DP-MSC 間で有意な違いがあることを明らかにした。BM-MSC よ

りも、DP-MSC でより高い PTEN の発現は、両方の細胞における系統決定および腫瘍形成の違いの原因である。さらに、BM-MSC の PTEN プロモーターは、DP-MSC と比較した場合、より高い DNA メチル化および H3K9Me2 メチル化を示し、このメチル化はそれぞれメチル化酵素 DNMT3B および G9a によって行われる。この論文の結果は、いくつかのエピジェネティックな要因が幹細胞の系統決定および腫瘍形成に広く影響を及ぼすことを実証しており、幹細胞治療時において考慮されるべき内容である。

29. 2019年7月17日（水）小出雅則 抄読

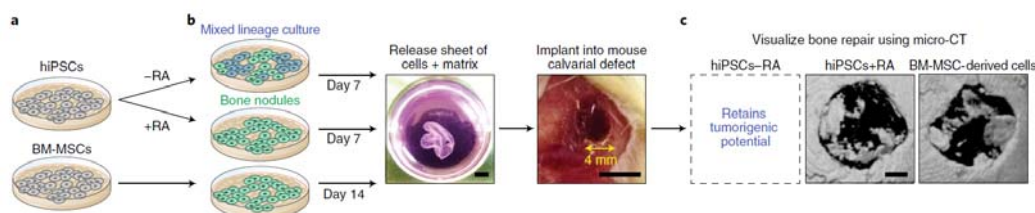
In vitro bone-like nodules generated from patient-derived iPSCs recapitulate pathological bone phenotypes

Kawai S, Yoshitomi H, Sunaga J, Alev C, Nagata S, Nishio M, Hada M, Koyama Y, Uemura M, Sekiguchi K, Maekawa H, Ikeya M, Tamaki S, Jin Y, Harada Y, Fukiage K, Adachi T, Matsuda S, Toguchida J.

Nat Biomed Eng. 2019, 3:558-570.

患者由来の iPS 細胞から in vitro で生成された骨様結節は病的骨表現型を再現する

In vitro の骨様結節の形成モデルは、骨形成を理解するために頻繁に使用される。しかしながら、現在の骨誘導技術は遅くそして再現が困難である。著者らは、ヒト人工多能性幹細胞 (hiPSC) の骨芽細胞様および骨細胞様細胞への分化を誘導するレチノイン酸 (RA) の使用により、10日以内に骨様結節が形成されることおよびマウスの頭蓋冠欠損にhiPSCを移植によりヒト骨組織が形成されることを示した。更に、骨形成の誘導が RA受容体のRAR α およびRAR β を介した細胞シグナル伝達に依存していることを示し、これらはBMPおよびWntシグナル伝達経路を同時に活性化する。更に、患者由来のhiPSCを用いた骨様結節は骨形成不全表現型を再現した。これは、疾患を引き起こす変異の修正およびmTOR (mechanistic target of rapamycin) 阻害剤により部分的に回復した。骨様結節を誘発モデルは、健康もしくは病的な骨形成の研究のための迅速で再現性に役立つ可能性を示した。



hiPSC由来骨芽細胞はマウスにおける石灰化組織の形成を促進する。（紹介記事より）

30. 2019年7月17日（水）中村浩彰 抄読

BMP Signaling in Regulating Mesenchymal Stem Cells in Incisor Homeostasis.

Shi C, Yuan Y, Guo Y, Jing J, Ho TV, Han X, Li J, Feng J and Chai Y

J Dent Res 98:904-911, 2019

BMPシグナルはマウス切歯の間葉系幹細胞の維持に重要である

幹細胞は自己複製能と多分化能を有する細胞であり、著者らはこれまでマウス切歯の mesenchymal stem cell (MSC) はGli1(+)細胞であることを報告している。一方、Bone morphogenetic protein (BMP)シグナルは、頭蓋顔面発生過程において重要な役割を担っており、象牙芽細胞分化にも関与していることが明らかにされている。本論文ではGli1を発現した細胞でBmpr1aを欠損するマウス (Gli1-Cre ERT2; Bmpr1a fl/fl) を作製し、BMPシグナルがMSCから象牙芽細胞分化およびMSCの維持に必須であることを証明している。

著者らは、まずGli1-Cre ERT2; tdTomatoマウスを解析し、Gli1(+)細胞から象牙芽細胞への分化過程においてBMPシグナルが活性化することを抗pSmad1/5/9抗体による免疫組織化学的手法により示した。次に、Gli1-Cre ERT2; Bmpr1a fl/fl マウスを解析したところ、BMPレセプター欠損により象牙芽細胞分化阻害と切歯形成端の乱れが生じていた。また、異所性に増殖活性が亢進し、その領域ではWntシグナルとFGFシグナルの上昇がみられた。さらに、Gli1-Cre ERT2; Bmpr1a fl/fl ; Gli1-LacZマウスではGli1(+)細胞がほとんど認められなかったことから、BMPシグナルはMSCの維持にも関与しているのではないかと考察している。本研究はBMPシグナルが象牙芽細胞分化にとって重要であるだけでなく、WntシグナルおよびFGFシグナルと拮抗してMSCの自己複製能を調節する因子として働くことを示唆している。

31. 2019年7月24日 (水) 平賀 徹 抄読

Mesenchymal Stem/Stromal Cell Engulfment Reveals Metastatic Advantage in Breast Cancer.

Chen YC, Gonzalez ME, Burman B, Zhao X, Anwar T, Tran M, Medhora N, Hiziroglu AB, Lee W, Cheng YH, Choi Y, Yoon E, Kleer CG.

Cell Rep 27: 3916-3926, 2019

間葉系幹/間質細胞の貪食は乳がんにおける転移優位性を明らかにする

乳がん (BC) 患者の 20%が不治の遠隔転移を発症している。腫瘍微小環境における間葉系幹/間質細胞 (MSC) は転移を促進することが示されているが、そのメカニズムは不明である。本研究では、EZH2 と ALDH1 の二重免疫染色により、BC 転移の臨床サンプルで間質細胞を貪食しているがん細胞を同定し定量した。フローサイトメトリーと microfluidic single cell pairing and retrieval platform を使用して、MSC の貪食能は BC 細胞転移能と関連し、間葉様、浸潤、および幹細胞形質を有する細胞を生成することを示した。選択的に回収した貪食 BC 細胞の全トランスクリプトーム分析は、WNT5A、MSR1、ELMO1、IL1RL2、ZPLD1、および SIRPB1 からなる MSC 貪食の遺伝子特性を同定した。これらの結果は、腫瘍微小環境中の MSC が転移を促進するメカニズムを説明し、

臨床試料中のBC転移を予測する可能性を有するマイクロ流体プラットフォームを提供する。

32. 2019年7月24日（水）加藤大樹、小林泰浩 抄読

The Microbial Metabolite Butyrate Stimulates Bone Formation via T Regulatory Cell-Mediated Regulation of WNT10B Expression.

Tyagi AM, Yu M, Darby TM, Vaccaro C, Li JY, Owens JA, Hsu E, Adams J, Weitzmann MN, Jones RM, Pacifici R.

Immunity 49:1116-1131, 2018

細菌の代謝産物である酪酸は制御性T細胞を介しWnt10b発現を上昇させることにより、骨形成を促進する

プロバイオティクスの栄養補助食品は病的な骨量減少を防ぐ。ここで我々は、性ホルモン分泌が正常な若いマウスにおいて、骨恒常性に対するLactobacillus rhamnosus GG (LGG) の補給の影響を調べた。マイクロコンピューター断層撮影は、LGGがマウスの骨梁の体積を増加させることを明らかにした。これは骨形成の増加によるものであった。LGG摂取後に腸で産生される酪酸塩、または無菌マウスに直接与えられた酪酸塩は、腸および骨髄の制御性T (Treg) 細胞の増加を誘導した。骨髄CD8陽性T細胞とTreg細胞との相互作用により、骨形成WntリガンドであるWnt10bの分泌が増加した。機構的には、Treg細胞はCD8陽性細胞におけるNFAT1-SMAD3転写複合体の構築を促進し、それによってWnt10bの発現が誘導された。Treg細胞数を減少させたマウス、またはWnt10b欠損マウスから採取したCD8陽性T細胞を用いてTCR β 欠損マウスのT細胞を再構成したマウスでは、酪酸誘導性の骨形成および骨量増加が認められなかった。したがって、酪酸塩は、Treg細胞が仲介するCD8陽性T細胞におけるWnt10b産生の調節を通じ骨形成作用を発揮する。

33. 2019年7月31日（水）三好智博 抄読

Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice.

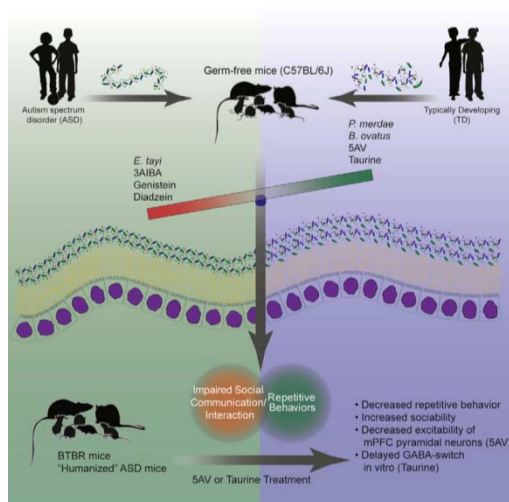
Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, Zink EM, Casey CP, Taylor BC, Lane CJ, Bramer LM, Isern NG, Hoyt DW, Noecker C, Sweredoski MJ, Moradian A, Borenstein E, Jansson JK, Knight R, Metz TO, Lois C, Geschwind DH, Krajmalnik-Brown R, Mazmanian SK.

Cell 177: 1600-1618, 2019

自閉症スペクトラム障害のヒト腸内細菌叢は、マウスの行動症状を促進する

自閉症スペクトラム障害 (ASD) は、多くの遺伝的な要因が複雑に関与して起こる生まれつきの脳機能障害である。社会的コミュニケーションや反復行動など、複雑な人間の

行動の変化として現れる。通常（TD）個体とASD個体との間で、腸のマイクロバイオーームは異なることが知られている。しかし、マイクロバイオーームがASD症状に寄与しているかどうかは不明である。本研究では、ASD有するヒトの腸内細菌叢を無菌マウスに移植し、そしてASD微生物叢の定着によって、顕著な自閉症行動を誘発することを示した。ASD微生物叢が定着したマウスの脳は、ASD関連遺伝子の選択的スプライシングを誘導した。ヒト微生物叢を有するマウスのマイクロバイオームおよびメタボロームプロファイルは、特定の細菌分類群及びその代謝産物が、ASD行動を制御する可能性を示した。実際に、ASDモデルマウスに微生物代謝産物を投与すると、マウスの行動異常を改善し、脳内のニューロンの興奮性を調節することを示した。



34. 2019年7月31日（水）川原一郎 抄読

Disrupted Iron Storage in Dental Fluorosis.

Houari S, Picard E, Wurtz T, Vennat E, Roubier N, Wu TD, Guerquin-Kern JL, Duttine M, Thuy TT, Berdal A, Babajko S.

J Dent Res 98:994-1001, 2019

フッ化物の過剰摂取によって、エナメル芽細胞の鉄の貯蔵量が減少する

人類は、齲蝕予防のために多くのフッ化物を摂取している。エナメル質の成分は、自然のエナメル質の形成途中のフッ化物の取り込みに影響される。フッ化物は、齲蝕予防に日常的に用いられている。しかし、エナメル質形成期での過剰摂取は、フッ化物はエナメル質の形成異常を引き起こす可能性が指摘されている。一方、鉄はエナメル質の品質に決定的な役割を果たすとされる。本研究の目的は、マウスの切歯における鉄代謝とフッ化物曝露のエナメル形成への関与を評価することである。鉄は主に、エナメル質の石灰化の末期のエナメル芽細胞に多く貯蔵されていた。しかし、鉄の貯蔵量は、フッ化物曝露によって大幅な削減が確認された。本研究のデータは、過剰なフッ化物の取り込みエナメル芽細胞の鉄の貯蔵を減少させ、マウス切歯のエナメル質の構造的および機械的

特性の減弱の一因となることが示された。

35. The effect of iron deficiency anemia on experimental dental caries in mice.

Bahdila D, Markowitz K, Pawar S, Chavan K, Fine DH, Velliyagounder K.

Arch Oral Biol 105:13-19, 2019

鉄欠乏マウスでは齲蝕が重症化する

目的：マウスモデルにおける鉄欠乏と齲蝕感受性の関係を明らかにすること。

材料と方法：3週齢のC57BL / J6マウスに、標準鉄（48 ppm Fe）または低鉄（4 ppm Fe）レベルの齲蝕誘発性飼料を与えた。同時に、両方の食餌を与えたマウスに、3日間連続してミュータンス連鎖球菌（ 1×10^8 ）を経口接種した。感染後5週目に、マウスを屠殺し、齲蝕菌の数と重症度を評価した。

結果：5週目までの血液分析により、鉄欠乏食を与えたマウスのヘモグロビンおよびヘマトクリット値の著しい低下が明らかになった。鉄欠乏食マウスでは切歯エナメル色素沈着が見られなかった。鉄欠乏マウスは、広範かつ重症な齲蝕スコアを示した（ $P < 0.05$ ）。

結論：鉄欠乏貧血マウスは非貧血マウスと比較して深い齲蝕を発症するリスクが高いことを示した。齲蝕に対する鉄の保護的役割が示唆された。