

2019年8月21日－12月18日

1. Nat Med 116:172-180, 2019
Siglec-15 は免疫抑制作用を持ちがん免疫を正常化する
2. Nature 572: 244-248, 2019
コレラ毒素はコレラ菌による宿主由来の栄養の獲得を促進する
3. J Clin Invest 129:2578-2594, 2019
マクロファージ系列の TRAP 陽性細胞は骨外膜の骨形成及び骨再生のために骨膜由来細胞 (periosteum-derived cells) を動員する
4. Nat Commun 10:3596, 2019
トランジット増幅細胞はマウス切歯間葉系幹細胞の活性化を調整する
5. Sci Rep 9:2708, 2019
歯肉の治癒過程において periostin は FAK/JNK シグナルを介してフィブロネクチン合成を調節する
6. J Clin Invest 129:5187-5203, 2019
塩誘導性キナーゼ SIK は、骨の発達とリモデリングにおける副甲状腺ホルモン受容体の作用を規定する
7. J Exp Med 216:831-846, 2019
マウス離乳後の初期段階における IgA 応答を加速させるために、Sox8 は M 細胞の成熟に必須である
8. Proc Natl Acad Sci USA 116:14138-14143, 2019
破骨細胞における Sfrp4 による Ror2-JNK シグナルカスケードの抑制は過剰な骨内膜性骨吸収から皮質骨を守る
9. J Dent Res 98:1262-1270, 2019
歯根膜の Axin2 陽性間葉細胞は迅速なセメント質形成に重要な役割を担っている
10. Acta Biomater 96:594-604, 2019
Lithium-containing surface pre-reacted glass fillers は、Wnt/ β -catenin シグナル伝達の活性化を介して、hDPSC の機能を強化する。また、ラット歯髓覆髓モデルで修復象牙質形成を誘導する。
11. Nature 573:276-280, 2019
腸管内でサルモネラ菌パーシスターは薬剤耐性プラスミドの伝播を促進する
12. Nature 572:603-608, 2019
転移ニッチの標識から幹細胞の特徴を持つ実質細胞が明らかになる
13. J Dent Res 98:1271-1278, 2019
象牙芽細胞が分泌するエキソソームは隣接細胞のアポトーシスを減衰させる

14. Nature 572:392-396, 2019
マクロファージが発現する Siglec-10 を介した CD24 シグナルはがん免疫療法の標的である
15. Cell 178:1102-1114, 2019
食事摂取は循環炎症性単球プールを制御する
16. Nat Biomed Eng 3:717-728, 2019
マウス大腸がんモデルにおけるファージによる腸内細菌の調節は化学療法への反応性を高める
17. Nat Commun 10:3436, 2019
エフリン B2 欠損骨細胞におけるオートファジーの増加は、二次石灰化の上昇と脆性骨に関連する
18. J Biol Chem 294:6899-6911, 2019
脂肪細胞および骨芽細胞による Lrp4 発現は、体組成およびグルコース代謝に対するスクレロステインの内分泌効果に異なる影響を与える
19. Nat Commun 10:4496, 2019
歯肉の孤立性化学感覚細胞は、歯周炎防御のための免疫センチネルとして機能する
20. Nat Commun. 10:4533, 2019
骨髄腫の骨表面ニッチの遺伝子発現プロファイリングは BMP シグナル阻害が骨疾患を改善することを示す
21. Sci Adv 5:eaaw4991, 2019
オステオプロテジェリンはナノ粒子石灰化コラーゲン足場の上で骨形成に影響することなく破骨細胞による骨吸収を抑制する
22. J Endod 45:1357-1364, 2019.
Wnt/ β -catenin シグナル伝達と象牙質形成量の相関
23. Nat Biotechnol 36:880-887, 2018
新規ビオチン連結酵素 Turbo ID は、生細胞および生命体において効率的に近接タンパク標識を行い、生きた細胞内で起きているタンパク-タンパク相互作用の解析を可能にした
24. J Dent Res 98:930-938, 2019
骨細胞に発現する Wnt リガンドは骨リモデリングを調節する
25. Cell 178: 795-806, 2019
腫瘍細菌叢の多様性と構成は、膵臓癌の転帰に影響する
26. Nature 572:603-608, 2019
E-カドヘリンは、乳がんの複数のモデルにおいて転移に必要である
27. Proc Natl Acad Sci USA 116:24242-24251, 2019

単一細胞トランスクリプトミクスは百歳以上長寿の人の細胞傷害性 CD4 T 細胞の拡大を示す

28. Nat Commun 10:4693, 2019

リン酸はカルシウム感知受容体に直接作用し副甲状腺ホルモンの分泌を刺激する

29. Science 366:eaax6624, 2019

MAIT 細胞は生命の早い時期に細菌叢により刷り込みを受け組織修復を促進する

30. Nat Immunol 20:1631-1643, 2019

FoxM1 によって調節される、関節炎に関連する破骨細胞の新しい前駆細胞マクロファージの同定

31. Nat Commun 10:1111, 2019

活性化選択的ゲーティング標的としての Slc18b1 に対する活性化マクロファージプローブを用いた炎症イメージング

32. J Alzheimers Dis 72:479-494, 2019

PG 菌感染は単球/マクロファージへのアミロイド B 蓄積を誘導

33. J Dent Res 98:1521-1531, 2019

マウスの Discoidin Domain Receptor 1 の欠失は歯周組織破壊を発生させる

34. Nat Commun 10:5183, 2019

Osteoprotegerin を標的とする治療抗体は、重度の実験的肺動脈高血圧症を軽減する

35. Cell 179: 644-658, 2019

セグメント糸状菌は、ロタウイルス感染を予防・治癒する

36. JCI Insight 4:129144, 2019

血中アポリポタンパク質 E レベルの低下は、老齢マウスの骨折治癒を改善する

1. 2019年8月21日(水) 高橋直之 抄読

Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy.

Wang J, Sun J, Liu LN, Flies DB, Nie X, Toki M, Zhang J, Song C, Zarr M, Zhou X, Han X, Archer KA, O'Neill T, Herbst RS, Boto AN, Sanmamed MF, Langermann S, Rimm DL, Chen L.

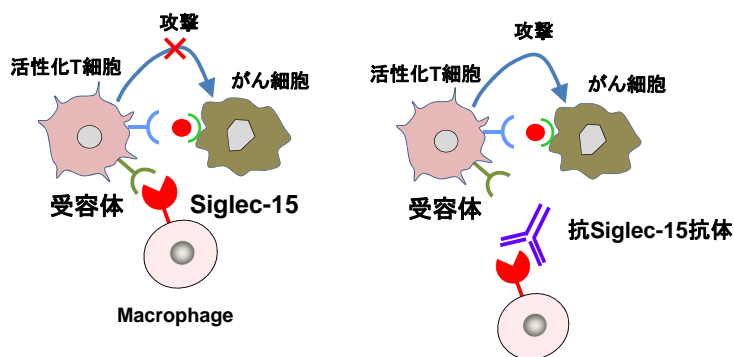
Nat Med 116:172-180, 2019

Siglec-15は免疫抑制作用を持ちがん免疫を正常化する

腫瘍微小環境(tumor microenvironment, TME)におけるPD-L1分子の過剰発現は、癌を有する一部の患者における主要な免疫回避メカニズムである。そのため、PD-L1/PD-1相互作用を遮断する抗体療法は副作用のない治療法である。ゲノム規模のT細胞活性アレイを用いて、免疫抑制因子としてSiglec-15を同定した。Siglec-15は通常一部の骨髄細胞でのみ発現されるが、ヒト癌細胞および腫瘍浸潤性骨髄細胞で広く発現上昇が認められる。その発現は、M-CSFにより誘導され、IFN- γ による下方制御される。本研究は、Siglec-15がin vitro およびin vivoで抗原特異的T細胞応答を抑制することを示している。また、Siglec-15はPD-1とは異なる様式で、T細胞を制御することを示す。すなわち、Siglec-15を発現したマクロファージがT細胞を制御することが示された。Siglec-15

遺伝子の除去または抗Siglec-15抗体によるSiglec-15シグナルの遮断は腫瘍微小環境における抗腫瘍免疫を増幅し、一部のマウスモデルでは腫瘍増殖を抑制した。以上の結果は、抗Siglec-15抗体は癌免疫を正常化する可能性が示唆された。

免疫抑制因子としてのSiglec-15



➡ Siglec-15抗体はがん治療に使うことができる可能性

2. 2019年8月21日(水) 吉田明弘 抄読

Cholera toxin promotes pathogen acquisition of host-derived nutrients.

Rivera-Chávez F, Mekalanos JJ.

Nature 572: 244-248, 2019

コレラ毒素はコレラ菌による宿主由来の栄養の獲得を促進する

コレラ菌は致命的な腸内細菌感染症であるコレラの原因細菌である。コレラ毒素(CTX)は、コレラ菌が分泌するタンパク質複合体であり、コレラ菌が重篤な疾患を引き起こすのに必要である。CTXにより感染者は1リットル当たり1011個を超えるコレラ菌を含

む多量の下痢を排出するため、コレラ菌の伝播を促進すると考えられている。しかし、感染中に本細菌が腸内で高濃度に達するメカニズムはわかっていない。本研究ではCTXがコレラ菌の成長を促進し、鉄が枯渇した腸管ニッチで明確な、特徴的 *V. cholerae* の転写プロファイルを誘導することを示す。感染中、細菌性病原体は鉄を獲得する必要があり、鉄は成長に不可欠な栄養素である。哺乳類宿主のほとんどの鉄は、ヘムのポルフィリン構造内にキレート化された形で見られ、鉄の供給源としてヘムを使用する能力は、*V. cholerae* によって遺伝的にコードされている。*V. cholerae* がヘムおよびビブリオバクチンを介して鉄を獲得することを可能にする遺伝子は、CTXが生産される場合にのみコレラ菌の成長に有利に作用する。さらに、我々は、回腸末端における毛細血管のCTX誘発性うっ血が、管腔ヘムの生物学的利用の増加と相関することを発見した。回腸におけるCTX誘発性疾患は、内腔内の長鎖脂肪酸およびL-乳酸代謝物の濃度の増加、ならびに鉄硫黄クラスターを含むTCAサイクルの酵素をコードするコレラ菌遺伝子の発現上昇を起こした。*V. cholerae* の遺伝的分析は、コレラ菌の成長が感染中のヘムと長鎖脂肪酸の取り込みに依存することを示唆したが、それはin vivoでCTXを産生できる株のみである。CTX誘発性疾患は、腸内に鉄欠乏代謝ニッチを作り出し、宿主由来のヘムと脂肪酸の獲得を通じてコレラ菌の成長を選択的に促進する。

3. 2019年8月28日(水) 上原俊介 抄読

Macrophage-lineage TRAP⁺ cells recruit periosteum-derived cells for periosteal osteogenesis and regeneration.

Gao B, Deng R, Chai Y, Chen H, Hu B, Wang X, Zhu S, Cao Y, Ni S, Wan M, Yang L, Luo Z, Cao X.

J Clin Invest 129:2578-2594, 2019

マクロファージ系列のTRAP陽性細胞は骨外膜の骨形成及び骨再生のために骨膜由来細胞(periosteum-derived cells)を動員する

皮質骨は、人間の骨量の80%以上を占めている。骨外膜(骨膜)は、皮質骨表面のほぼ全体を覆う薄い組織であり、骨の形成と再生に不可欠である。しかしながら、その骨形成と骨再生の能力についての研究は不十分である。本研究では、マクロファージ系細胞が皮質骨形成のために骨膜由来細胞(periosteum-derived cell; PDC)を動員することを発見した。コロニー刺激因子-1(colony-stimulating factor-1; Csf-1)のノックアウトにより、マクロファージ系細胞が除去され、皮質骨での骨形成不全を伴うPDCの喪失を引き起こした。さらに、マクロファージ系酒石酸耐性酸性ホスファターゼ(tartrate resistant acid phosphatase; TRAP)陽性細胞(macrophage-lineage TRAP⁺ cell)は、PDGF-BBの分泌を介してペリオスチンの転写発現とPDCの骨膜の皮質骨側(ここで、PDCは、Type H血管の形成と共役して骨芽細胞へと分化する)への動員を誘導した。また、Nestin⁺およびLepR⁺CD45⁻Ter119⁻CD31⁻細胞(LepR⁺ PDC)のサブセットが多能性および自己複製能力を持ち、皮質骨形成に寄与するこ

とも発見した。Nestin⁺ PDC は主に骨の発達中に見られるが、LepR⁺ PDC は成体マウスの骨恒常性に不可欠である。重要なことに、LepR⁺細胞におけるPdgfr-βのコンディショナルノックアウトは、皮質骨の骨形成と骨再生を傷害した。これらの発見は、皮質骨外側の恒常性と再生の調節における骨膜マクロファージ系列細胞の重要な役割を明らかにする。

4. 2019年8月28日（水）荒井 敦 抄読

Transit amplifying cells coordinate mouse incisor mesenchymal stem cell activation.

Walker JV, Zhuang H, Singer D, Illsley CS, Kok WL, Sivaraj KK, Gao Y, Bolton C, Liu Y, Zhao M, Grayson PRC, Wang S, Karbanová J, Lee T, Ardu S, Lai Q, Liu J, Kassem M, Chen S, Yang K, Bai Y, Tredwin C, Zambon AC, Corbeil D, Adams R, Abdallah BM, Hu B.

Nat Commun 10:3596, 2019

[トランジット増幅細胞はマウス切歯間葉系幹細胞の活性化を調整する](#)

幹細胞（SC）は、周囲の微小環境と細胞から誘導的なサインを受け取る。組織特異的な間葉系幹細胞（MSC）と間葉系 Transit amplifying cells（MTAC）の関連付けは限られた分子的証拠のみである。マウス切歯をモデルとし、MTAC および上皮 SC に隣接する MSC の集団の解析を行った。主要な調節因子 Notch シグナル伝達により、異なる MSC が切歯 MTAC および他の間葉系細胞系統に寄与することを系譜解析により明らかにした。MTAC は、デルタ様 1 ホモログ（Dlk1）を介してサービカルループの MSC (CL-MSC) の恒常性と活性化をフィードバック調節し、MSC-MTAC の数と系統分化のバランスをとる。幹細胞のプライミングと自己複製に対する Dlk1 の機能は、その生物学的形態に依存し、その遺伝子発現は動的なエピジェネティック制御下にある。本研究は臨床サンプルで検証され、歯の創傷治癒を加速するために適用されることが期待でき、組織再生治療における幹細胞の役割を考える重要な解析である。

5. 2019年9月4日（水）堀部寛治 抄読

Fibronectin synthesis, but not α -smooth muscle expression, is regulated by periostin in gingival healing through FAK/JNK signaling.

Kim SS, Nikoloudaki GE, Michelsons S, Creber K, Hamilton DW.

Sci Rep 9:2708, 2019

[歯肉の治癒過程において periostin は FAK/JNK シグナルを介してフィブロネクチン合成を調節する](#)

皮膚の損傷部では、periostin が integrin-β1/ FAK 経路依存的に筋線維芽細胞の分化を誘導することで治癒が亢進する。しかし、治癒後も periostin 発現が持続すると、治癒部位が瘢痕化してしまう。皮膚とは対照的に、歯肉組織は通常、治癒後に損傷部に傷跡を残すことはない。歯肉の損傷治癒における periostin の役割はわかっていない。ラットの歯肉切除実験を

行い、解析を行った。歯肉は切除後 14 日以内に再生が完了する。切除後の歯肉組織での periostin mRNA レベルは 7 日目でピークに達する。また、切除後 14 日目の再生歯肉の粘膜固有層では periostin 陽性細胞が切除前よりも増加していた。□型コラーゲンおよびリシロオキシダーゼ mRNA レベルは歯肉切除後 7 日目でピークに達し、これは切除部での線維芽細胞増殖のピークに対応していた。歯肉切除後 7 日目では、 α -smooth muscle actin の mRNA レベルは切除前と比較して 200 倍増加したが、免疫染色では筋線維芽細胞は検出されなかった。培養実験では、periostin のヒト歯肉線維芽細胞への接着は、integrin- β 1 を抗体により阻害された。periostin 存在下で培養された歯肉線維芽細胞は、control と同程度の増殖率と筋線維芽細胞への分化を示した。一方、フィブロネクチンの mRNA レベルは periostin 存在下で大幅な増加を示した。periostin による歯肉線維芽細胞のフィブロネクチンのタンパク産生量の増加は、FAK と JNK の阻害薬によって抑制された。in vivo では、フィブロネクチンの mRNA レベルは歯肉切除後 3 日目と 7 日目でピークに達し、免疫染色像では 7 日目で最も応答性が高かった。Periostin は歯肉治癒においてフィブロネクチン産生を調節していることを示唆している。

6. 2019 年 9 月 4 日（水）山下照仁 抄読

Salt-inducible kinases dictate parathyroid hormone receptor action in bone development and remodeling.

Nishimori S, O'Meara MJ, Castro C, Noda H, Cetinbas M, da Silva Martins J, Ayturk U, Brooks DJ, Bruce M, Nagata M, Ono W, Janton CJ, Bouxsein ML, Foretz M, Berdeaux R, Sadreyev RI, Gardella TJ, Juppner H, Kronenberg HM, Wein MN.

J Clin Invest 129:5187-5203, 2019

[塩誘導性キナーゼ SIK は、骨の発達とリモデリングにおける副甲状腺ホルモン受容体の作用を規定する](#)

副甲状腺ホルモン受容体(PTH1R)は、副甲状腺ホルモン(PTH)および副甲状腺ホルモン関連タンパク質(PTHrP)の生物学的作用を媒介する。本論文において、塩誘導性キナーゼ(SIK)は、PTH1Rの下流で骨格形成を制御する重要なキナーゼであることを示した。培養細胞において、GPCRの一つであるPTH1Rを活性化すると、SIKの活性が阻害された。Sik遺伝子を欠失したマウスは、PTH1Rシグナル伝達が亢進するマウスと著しく類似した表現型を示した。成長板軟骨細胞では、PTHrPはSIK3を阻害した。一方、増殖中の軟骨細胞におけるSIK3の除去は、PTHrP欠損マウスの周産期致死をレスキューした。骨芽細胞および骨細胞におけるSik2/Sik3の二重欠損マウスは、骨量の劇的な増加をもたらした。この表現型は、Jansenの骨幹端軟骨異形成を引き起こす構成的活性型PTH1Rで観察される骨格および分子レベルでの表現型に酷似していた。最後に、クラスIIa HDACが、軟骨細胞と骨細胞の両方でPTH1R制御下におけるSIKの基質であることを遺伝学的手法で証明した。本研究により、SIK阻害が骨の発達とリモデリングにおけるPTH1R作用の中心であることを立証し

た。さらに、GPCR 作用の下流では cAMP によって調節される塩誘導性キナーゼ SIK が最も重要な鍵となる因子であることを示した。

7. 2019 年 9 月 11 日（水）小出雅則 抄読

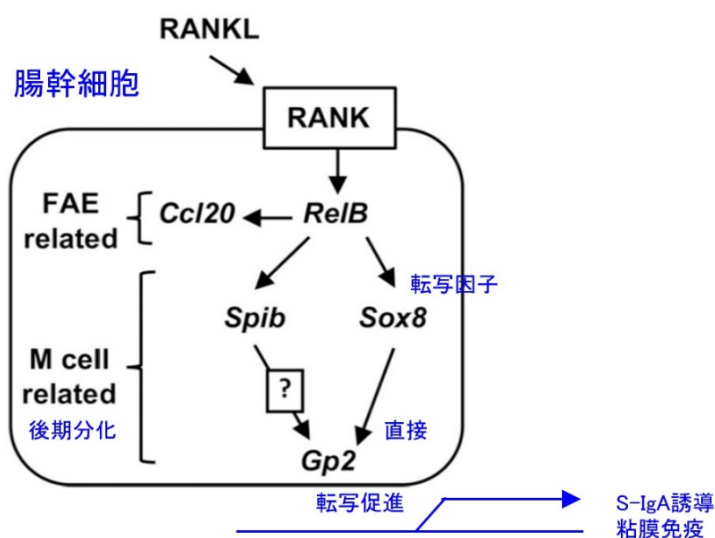
Sox8 is essential for M cell maturation to accelerate IgA response at the early stage after weaning in mice.

Kimura S, Kobayashi N, Nakamura Y, Kanaya T, Takahashi D, Fujiki R, Mutoh M, Obata Y, Iwanaga T, Nakagawa T, Kato N, Sato S, Kaisho T, Ohno H, Hase K.

J Exp Med 216:831–846, 2019

マウス離乳後の初期段階における IgA 応答を加速させるために、Sox8 は M 細胞の成熟に必須である

腸関連リンパ組織の濾胞関連上皮 (FAE) に存在するマイクロフォールド (M) 細胞は、粘膜の免疫応答を開始する抗原の取り込みに特化している。抗原は、M 細胞によって樹状細胞 (DC) に移行し、DC は上皮ドーム領域に蓄積する。成熟 DC は抗原特異的ナイーブ T 細胞を活性化する。著者らは、SRY 関連 HMG ボックス転写因子ファミリーのメンバーである Sox8 が腸上皮の M 細胞によって特異的に発現されることを見出した。Sox8 の発現には、RANKL-RANK シグナル伝達の活性化が必要である。クロマチン免疫沈降およびルシフェラーゼアッセイにより、Sox8 は Gp2 のプロモーター領域に直接結合し、Gp2 発現を増加させることを明らかにした。これは機能的に成熟した M 細胞の特徴である。さらに、Sox8 欠損マウスでは成熟 M 細胞の数が著しく減少し、パイエル板の抗原取り込みが減少した。その結果、若年性の Sox8 欠損マウスは、胚中心反応の減衰と抗原特異的 IgA 応答の遅延を示した。これらの結果より、Sox8 が粘膜細胞の免疫応答を確立する M 細胞の発達に重要であることを示した。



8. 2019 年 9 月 11 日（水）加藤大樹、小林泰浩 抄読

Sfrp4 repression of the Ror2/Jnk cascade in osteoclasts protects cortical bone from excessive endosteal resorption.

Chen K, Ng PY, Chen R, Hu D, Berry S, Baron R, Gori F.

Proc Natl Acad Sci USA 116:14138-14143, 2019

破骨細胞における Sfrp4 による Ror2-JNK シグナルカスケードの抑制は過剰な骨内膜性骨吸収から皮質骨を守る

Wnt 阻害剤 Secreted frizzled receptor protein 4 (SFRP4) の機能喪失変異は、Pyle 病 (OMIM 265900) を引き起こす。これは、広い骨幹端、皮質骨の著しい菲薄化、脆弱性骨折を特徴とするまれな骨格障害である。Sfrp4 欠損マウスで観察される皮質の菲薄化が、骨外膜および骨内膜の骨形成の減少と皮質骨内吸収の増加に関連することを我々は示した。Sfrp4 欠損マウスの皮質骨における Rankl/Opg 比の増加は、骨内膜の破骨細胞活性に対する骨芽細胞に依存した効果を示唆しているが、Sfrp4 が破骨細胞に細胞自律的に影響を与えるかは不明であった。骨髄マクロファージから破骨細胞への分化過程において Sfrp4 が発現し、初期および後期破骨細胞前駆細胞の RANKL 誘導性破骨細胞分化を有意に抑制した。Sfrp4 を欠損した破骨細胞では、Wnt/ β -カテニンおよび Wnt/Ror2/Jnk シグナル伝達カスケードが活性化された。しかし、Wnt/ β -カテニンシグナル伝達の阻害は、破骨細胞分化に対する Sfrp4 の効果を変えなかったが、Wnt/Ror2/Jnk カスケードをブロックすると、*in vitro* で破骨細胞分化が著しく抑制された。Sfrp4^{-/-}において、破骨細胞特異的に Ror2 を欠損させると、骨内膜破骨細胞数が大幅に減少し、皮質の菲薄化も改善した。まとめると、これらのデータは、破骨細胞分化調節における Sfrp4 のオートクリンおよびパラクリン効果を示し、Sfrp4^{-/-}マウスで見られる骨内膜破骨細胞の増加は、破骨細胞の Wnt/Ror2/Jnk シグナル伝達活性化が、破骨細胞分化を負に調節する Wnt/ β -カテニンシグナル伝達の活性化を上回った結果である。

9. 2019 年 9 月 18 日 (水) 中村浩彰 抄読

Axin2⁺-Mesenchymal PDL Cells, Instead of K14⁺ Epithelial Cells, Play a Key Role in Rapid Cementum Growth

Xie X, Wang J, Wang K, Li C, Zhang S, Jing D, Xu C, Wang X, Zhao H, Feng JQ
J Dent Res 98:1262-1270, 2019

歯根膜の Axin2 陽性間葉細胞は迅速なセメント質形成に重要な役割を担っている

セメント質形成においてセメント芽細胞の由来およびその分化制御機構については不明な点が残されている。本論文は歯根膜に存在する Axin2 陽性間葉細胞がセメント芽細胞の前駆細胞であることを細胞系譜解析 (lineage tracing) により明らかにしたものである。著者らは、出生後 28 日 (P28) から P56 までにセメント質形成が急速に進行することに注目した。Axin2-LacZ reporter マウスにより Wnt/ β -catenin シグナルが活性化している細胞を検出したところ、歯根膜には多くの Axin2 発現細胞が存在し、この細胞はセメント質肥厚に伴い減少していくことを見出した。次に、Axin2 CreERT2/+ ; R26R tdTomato/+ マウスを用いた細胞系譜解析により、経時的にセメント芽細胞、セメント細胞が Tomato 陽性を示したことから、歯根膜に存在する Axin2 陽性細胞はセメン

ト芽細胞の前駆細胞であることが明らかとなった。さらに、Axin2 CreERT2/+ ; R26R DTA/+; R26R tdTomato/+マウスにおいて Axin2 陽性細胞を死滅させると、セメント質形成は減少し、Axin2 CreERT2/+ ; β -catenin flox(Ex3)/+; R26R tdTomato/+マウスで恒常活性型 β -catenin を発現させると、根尖部と歯頸部の有細胞セメント質の増加がみられた。これらのことは、前駆細胞の増殖とセメント芽細胞への分化に古典的 Wnt シグナルが関与していることを示唆している。一方、K14 Cre/+; R26R tdTomato/+マウスの解析により、セメント質形成の開始期には上皮細胞は関与するが、セメント質の肥厚には関与しないと結論付けている。本論文は、HERS (Hertwig's epithelial sheath) の細胞が上皮間葉転換によりセメント芽細胞に分化するという説に基づいて考察しているが、セメント質深層に存在する上皮系細胞はマウス、ラットで見られる現象で、単に HERS 細胞がセメント質に埋めこまれたという考え方もある。今後、歯根膜組織およびセメント質形成の研究が進み、歯周組織再生治療に応用されることが期待される。

10. 2019年9月18日(水) 原 弥革力 抄読

Lithium-containing surface pre-reacted glass fillers enhance hDPSC functions and induce reparative dentin formation in a rat pulp capping model through activation of Wnt/ β -catenin signaling.

Ali M, Okamoto M, Komichi S, Watanabe M, Huang H, Takahashi Y, Hayashi M.
Acta Biomater 96: 594–604, 2019

Lithium-containing surface pre-reacted glass fillers は、Wnt/ β -catenin シグナル伝達の活性化を介して、hDPSC の機能を強化する。また、ラット歯髄覆髄モデルで修復象牙質形成を誘導する。

Lithium-containing surface pre-reacted glass fillers (S-PRG) フィラーは、歯科医院で歯の欠損を埋めるために使用される新しい生物活性分子である。これらのフィラーは、様々なタイプのイオン (Al^{+3} , BO^{-3} , Na^{+} , SiO_3^{-2} , Sr^{+2} , F^{-}) を放出し、高い生体適合性、抗菌作用、プラーク蓄積の抑制、および骨芽細胞分化の促進を示す。我々は以前の研究で、S-PRG フィラー含有セメントがラット覆髄モデルで修復象牙質形成を誘導することを示した。また、リチウムイオンが *in vitro* において Wnt/ β -catenin シグナル伝達経路を活性化し、*in vivo* では歯髄の象牙質形成を誘導することが報告されている。本研究では、LiCl を組み込むことで S-PRG フィラー含有セメントの効果を高めることを目指した。S-PRG/LiCl 複合セメントによるヒト歯髄幹細胞の処理は、*in vitro* での細胞移動、分化、および石灰化の促進につながることを示された。さらに、直接覆髄の動物実験では、S-PRG/LiCl 複合セメントが覆髄後 28 日で修復象牙質の形成を誘発した。覆髄後 7 日で、Wnt/ β -catenin シグナル伝達を示す免疫蛍光染色を使用して、 β -catenin と Axin2 の発現を特定した。結論として S-PRG/LiCl 複合セメントは、ヒト歯髄幹細胞分

化の向上、および Wnt/ β -catenin シグナル伝達経路の活性化によるラット歯髄の修復象
牙質形成促進に効果的である。

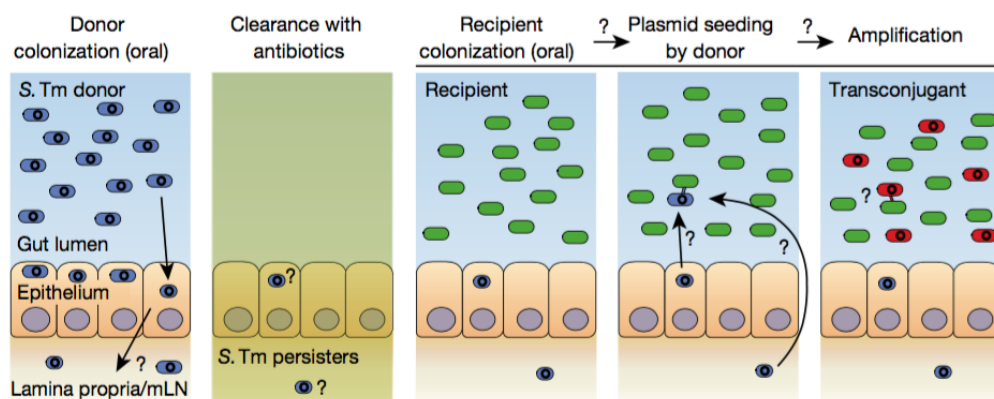
11. 2019 年 9 月 25 日 (水) 三好智博 抄読

Salmonella persisters promote the spread of antibiotic resistance plasmids in the gut.
Bakkeren E, Huisman JS, Fattinger SA, Hausmann A, Furter M, Egli A, Slack E, Sellin
ME, Bonhoeffer S, Regoes RR, Diard M, Hardt WD.

Nature 573: 276-280, 2019

腸管内でサルモネラ菌パーシスターは薬剤耐性プラスミドの伝播を促進する

突然変異または耐性プラスミドなどの遺伝物質の獲得による抗生物質耐性菌の出現は、大
きな問題となっている。パーシスターは、細菌の亜集団であり、その生理機能を適応させ、抗
生物質の存在下で生き延び、抗生物質耐性変異体の出現を促進する。S. Typhimurium は、
いくつかの宿主組織での抗生物質療法に耐えるパーシスターを形成します。組織侵入性 S.
Typhimurium の組織内における永続性はプラスミド供与体として機能することを示した。S.
Typhimurium パーシスターによるリザーバーの形成には、腸関連組織のサルモネラ病原性
アイランドである SPI-1 および SPI-2 が不可欠であった。抗生物質処理による残存細菌は腸
管腔に再播種することで、腸内レシピエントと共存し、腸内細菌科のさまざまな株間でのプラ
スミドの移動が促進され、再播種後 2~3 日以内には最高 99%の接合体が観察された。さら
に、ワクチン接種によって S.Typhimurium の経口感染後の持続菌のリザーバーの形成、お
よびその後のプラスミドの転移を減少することが示された。



12. 2019 年 9 月 25 日 (水) 平賀 徹 抄読

Metastatic-niche labelling reveals parenchymal cells with stem features

Ombrato L, Nolan E, Kurelac I, Mavousian A, Bridgeman VL, Heinze I, Chakravarty P,
Horswell S, Gonzalez-Gualda E, Maticchione G, Weston A, Kirkpatrick J, Husain E,
Speirs V, Collinson L, Ori A, Lee J-H, Malanchi I.

Nature 572:603-608, 2019

転移ニッチの標識から幹細胞の特徴を持つ実質細胞が明らかになる

転移がん細胞によって誘発される周囲組織の初期の細胞変化を直接調査することは課題として残されている。本研究では、転移がん細胞が細胞透過性蛍光タンパク質を放出するシステムを示す。このタンパク質は、隣接する細胞に取り込まれ、局所的な転移細胞環境の空間的識別を可能にする。このシステムを使用すると、転移ニッチで数が少ない組織細胞を特定し、バルク組織内で特徴付けることができる。その可能性を明らかにするために、肺転移性乳がん細胞の細胞環境の研究のためにこの戦略を適用した。我々は幹細胞のような機能、肺前駆マーカーの発現、多系統分化能、および自己再生能を示すがん関連実質細胞の存在を報告する。ex vivo アッセイでは、肺上皮細胞は、がん細胞との共培養によりがん関連実質細胞様の表現型を獲得し、その増殖を支持する。これらの結果は、この方法の新しい発見のプラットフォームとしての可能性を強調している。

13. 2019年10月2日（水）川原一郎 抄読

Odontoblastic Exosomes Attenuate Apoptosis in Neighboring Cells.

Wang HS, Yang FH, Wang YJ, Pei F, Chen Z, Zhang L.

J Dent Res 98:1271-1278, 2019

象牙芽細胞が分泌するエキソソームは隣接細胞のアポトーシスを減衰させる

歯髄の象牙芽細胞は、歯の表面の齶蝕刺激によってアポトーシスを起こすことが知られているが、本研究では、アポトーシスを起こすような強い刺激を受けた象牙芽細胞は、その周辺の象牙芽細胞を保護するような働きを明らかとした。

齶蝕刺激による弱い炎症性象牙芽細胞がアポトーシスから保護される細胞間機構として象牙芽細胞由来のエキソソームを調べた。エキソソームマーカーである CD63 は、歯髄の齶蝕の影響を受けた領域で高レベルで発現した。異なる濃度のリポ多糖（LPS）を象牙芽細胞様細胞に適用することにより ex vivo 実験を行った。高濃度の LPS (20µg/mL LPS、重度の影響) で処理した象牙芽細胞様細胞は、エキソソームの放出を促進し、低濃度の LPS で処理した象牙芽細胞様細胞の LPS 誘導細胞アポトーシスを減衰させた。以上から 1. 齶蝕からの強い刺激により、象牙芽細胞 (A) はエクソゾームを分泌してアポトーシスを起こした。2. 齶蝕からの刺激が弱い象牙芽細胞は、A が分泌したエクソゾームを取り込んで、アポトーシスを減弱させて生存できた。

14. 2019年10月2日（水）高橋直之 抄読

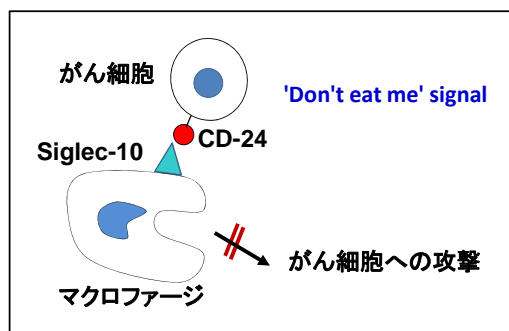
CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy.

Barkal AA, Brewer RE, Markovic M, Kowarsky M, Barkal SA, Zaro BW, Krishnan V, Hatakeyama J, Dorigo O, Barkal LJ, Weissman IL.

Nature 572:392-396, 2019

マクロファージが発現する Siglec-10 を介した CD24 シグナルはがん免疫療法の標的である

卵巣がんおよびトリプルネガティブ乳がん「ER (estrogen receptor) (－), PgR (progesterone receptor) (－), HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) (－)」は、女性に影響を与える最も致命的な病気で転移率が高いが、標的療法はほとんどない。がん細胞は「Don't eat me signals」として CD47、PD-1 のリガンド PD-L1、および major histocompatibility class I complex の $\beta 2M$ (β -2 microglobulin subunit) を発現してマクロファージによるクリアランスを回避する。「Don't eat me signals」とマクロファージが発現する受容体との相互作用を抑制するモノクローナル抗体は、いくつかのがんで治療可能性を示す。しかし、これらの薬剤に対する反応の大きさと耐久性はばらつきがあり、まだ知られていない「Don't eat me signals」の存在が示唆される。ここでは、CD24 が卵巣がんと乳がんの主要な Don't eat me signal 分子であり、がん免疫療法の有望なターゲットであることを示す。腫瘍関連マクロファージ (tumour-associated macrophage, TAM) によって発現される抑制性受容体である Siglec-10 (sialic-acid-binding Ig-like lectin 10) は腫瘍が発現する CD24 リガンドと相互作用し、TAM の食作用が抑制されることを示す。多くの腫瘍が CD24 を過剰発現する。一方、腫瘍関連マクロファージは高レベルの Siglec-10 を発現している。CD24 または Siglec-10 の遺伝子除去、およびモノクローナル抗体を使用した CD24–Siglec-10 相互作用の遮断は、TAM による CD24 を発現するヒト腫瘍の食作用を確実に増強した。CD24 の遺伝子除去および特異抗体を用いた CD24–Siglec-10 相互作用の遮断により、in vivo におけるマクロファージ依存性に腫瘍の成長は減少し生存時間が延長した。これらのデータは、CD24 がいくつかの癌で高度に発現される「Don't eat me signal」であることを明らかにし、癌免疫療法における CD24–Siglec-10 の遮断ががん治療に用いられる可能性を示唆している。



15. 2019年10月9日(水) 上原俊介 抄読

Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool.

Jordan S, Tung N, Casanova-Acebes M, Chang C, Cantoni C, Zhang D, Wirtz TH, Naik S, Rose SA, Brocker CN, Gainullina A, Hornburg D, Horng S, Maier BB, Cravedi P, LeRoith D, Gonzalez FJ, Meissner F, Ochando J, Rahman A, Chipuk JE, Artyomov MN, Frenette PS, Piccio L, Berres ML, Gallagher EJ, Merad M.

Cell 178:1102-1114., 2019

食事摂取は循環炎症性単球プールを制御する

カロリー制限は、炎症性疾患および自己免疫疾患を改善することが知られている。しかし、カロリー摂取量の減少が炎症を調節するメカニズムには、不明な点が多い。我々は、短期間の絶食が単球の代謝および炎症活性を低下させ、循環単球の数を劇的に減少させたことを示す。末梢単球数の調節は、食事のグルコースとタンパク質レベルに依存していた。具体的には、肝細胞の低エネルギーセンサー5'-AMP-活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の活性化とペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR α) による全身 CCL2 産生の抑制により、骨髄からの単球動員が減少することが判明した。重要なことに、我々は、絶食が急性感染性炎症および組織修復中の単球緊急動員を損なうことなく慢性炎症性疾患を改善することを示した。これらの結果は、カロリー摂取量と肝臓のエネルギーセンサーが血液と組織の免疫状態を決定し、食習慣を炎症性疾患の転帰に結びつけることを明らかにする。

16. 2019年10月9日(水) 吉田明弘 抄読

Phage-guided modulation of the gut microbiota of mouse models of colorectal cancer augments their responses to chemotherapy.

Zheng DW, Dong X, Pan P, Chen KW, Fan JX, Cheng SX, Zhang XZ.

Nat Biomed Eng 3: 717-728, 2019

[マウス大腸がんモデルにおけるファージによる腸内細菌の調節は化学療法への反応性を高める](#)

ヒト腸内細菌叢は大腸がん(CRC)の進行および治療への反応と強い相関がある。本研究ではCRC患者の糞便にいる、より高密度の腫瘍促進細菌 *Fusobacterium nucleatum* とほとんどいない抗腫瘍作用をもつ酪酸産生菌を利用して、*F. nucleatum* の生育を阻害するアザイド修飾ファージおよび、ファージと共有結合したイリノテカン結合デキストラナンナノパーティクルを、大腸がんを移植したあるいは自然発症するマウスに経口/経静脈投与した。このファージはCRCの化学療法の効果を増大させた。また、このファージおよびナノパーティクルをブタに経口投与すると、血球数、免疫グロブリン、ヒスタミンレベル、肝・腎機能はほとんど変化しなかった。腸内細菌叢調節のためのファージによるナノテクノロジーはCRC治療の新しいアプローチを引き起こすかもしれない。

17. 2019年10月16日(水) 荒井 敦 抄読

Increased autophagy in EphrinB2-deficient osteocytes is associated with elevated secondary mineralization and brittle bone

Vrahnas C, Blank M, Dite TA, Tatarczuch L, Ansari N, Crimeen-Irwin B, Nguyen H, Forwood MR, Hu Y, Ikegame M, Bambery KR, Petibois C, Mackie EJ, Tobin MJ, Smyth GK, Oakhill JS, Martin TJ, Sims NA.

Nat Commun 10:3436, 2019

エフリン B2 欠損骨細胞におけるオートファジーの増加は、二次石灰化の上昇と脆性骨に関連する

ミネラルを含む骨は、コラーゲンを含む類骨がミネラル結晶を形成するときに形成され、これは急速に開始し（一次石灰化）、骨が改造されるまでゆっくりと続く（二次石灰化）。骨マトリックス内と相互に連携している骨細胞のネットワークは、骨形成時の骨芽細胞と区別される。骨芽細胞の分化にはエフリン B2 が必要であるが、骨細胞はその発現を保持する機能を有している。本研究では、骨細胞を標的としたエフリン B2 欠失を伴うマウスの脆性骨について解析を行った。骨細胞特異的エフリン B2 欠失マウスは、低骨量ではなく、骨組成の欠陥が原因。類骨の石灰化は通常の方法で開始するが、ミネラルの蓄積は加速し、骨細胞のエフリン B2 がミネラルの蓄積を制限することを示している。脆弱な皮質骨における骨質化調節因子は知られていないが、オートファジー関連遺伝子の制御不全が認められた。EphrinB2 欠損骨細胞は、*in vivo* および *in vitro* でより多くのオートファゴソームが認められた。EphrinB2-Fc 処理は RhoA-ROCK 依存的にオートファジーを抑制した。二次石灰化は骨細胞におけるエフリン B2-RhoA 制限によるオートファジーの抑制により制御され、そのメカニズムの破壊は骨量に依存しない骨の脆弱性につながることを示唆された。

18. 2019 年 10 月 16 日（水）山下照仁 抄読

Lrp4 expression by adipocytes and osteoblasts differentially impacts sclerostin's endocrine effects on body composition and glucose metabolism.

Kim SP, Da H, Li Z, Kushwaha P, Beil C, Mei L, Xiong WC, Wolfgang MJ, Clemens TL, Riddle RC.

J Biol Chem 294:6899-6911, 2019

脂肪細胞および骨芽細胞による Lrp4 発現は、体組成およびグルコース代謝に対するスクレロステチンの内分泌効果に異なる影響を与える

低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 4 (Lrp4) は、Wnt 共受容体 Lrp5/6 とスクレロステチンとの相互作用を促進することにより、スクレロステチンの骨同化に対する阻害作用を強化する。本研究では、Lrp4 がスクレロステチンの内分泌機能に同様に影響するかどうかを検討するため、脂肪細胞 (AdΔLrp4) または骨芽細胞 (ObΔLrp4) で Lrp4 を欠失したマウスの体組成とグルコースおよび脂肪酸代謝を調べた。AdΔLrp4 マウスは、脂肪細胞の肥大化の減少と、グルコースおよび脂質の恒常性の改善を示した。また、グルコースおよびインスリン耐性の増加と血清中の脂肪酸の減少を特徴とし、全身代謝に対するスクレロステチン欠乏の影響を反映していた。エピスタシスの検討では、脂肪細胞の発現を制御する Lrp4 とスクレロステチンは、脂肪細胞の機能を制御する同じ遺伝的カスケードに配置された。興味深いことに、血清スクレロステチンの劇的な増加を示す ObΔLrp4 マウスは、高骨量表現型を示すにもかかわらず、体脂肪を蓄積し、耐糖能お

よびインスリン感受性の障害を発症した。これらのデータが示していることは、スクレロステチンの正常な内分泌機能に脂肪細胞と骨芽細胞の両方による Lrp4 の発現が必要であり、脂肪細胞に対するスクレロステチン欠乏の影響は骨芽細胞機能への影響とは生理学的に異なることである。

19. 2019年10月23日（水）堀部寛治 抄読

Gingival solitary chemosensory cells are immune sentinels for periodontitis.

Zheng X, Tizzano M, Redding K, He J, Peng X, Jiang P, Xu X, Zhou X, Margolskee RF. Nat Commun 10:4496, 2019

歯肉の孤立性化学感覚細胞は、歯周炎防御のための免疫センチネルとして機能する

孤立性化学感覚細胞（SCC）の細胞膜に発現している苦味受容体 Tas2r が細菌代謝産物と結合すると、味覚伝達シグナルを介して、自然免疫が誘導される。本論文では、SCC がマウスの歯肉付着上皮に存在しており、Tas2r および味覚シグナル分子の α -gustducin（Gnat3）、TrpM5、および Plc β 2 を発現していることを示した。Gnat3 $^{-/-}$ マウスは、WT と比較して口腔内の微生物叢が変化しており、加齢による自然発生性の歯槽骨の損失量が増大した。絹糸結紮による歯周炎誘導実験では、味覚シグナル分子遺伝子欠損、または歯肉 SCC（gSCC）の遺伝的欠如させたマウスでは、口腔内細菌量の増加、細菌多様性の低下、病原性の強い細菌の割合が高い微生物叢となり、歯槽骨の損失が増加する。gSCC を活性化するための苦味物質デナトニウムの局所投与を行うと、野生型では抗菌タンパクの発現が誘導され、絹糸結紮による歯周炎が改善する。一方、Gnat3 $^{-/-}$ マウスはデナトニウム投与による改善は認められなかった。これらの結果から、自然免疫を誘導し口腔微生物叢を調節する能力を持つ gSCCs は、歯周炎の治療標的となる可能性があることが示された。

20. 2019年10月23日（水）小出雅則 抄読

Transcriptomic profiling of the myeloma bone-lining niche reveals BMP signalling inhibition to improve bone disease.

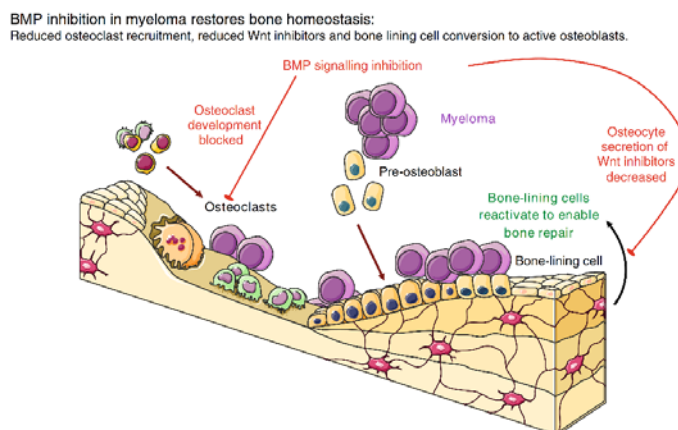
Gooding S, Olechnowicz SWZ, Morris EV, Armitage AE, Arezes J, Frost J, Repapi E, Edwards JR, Ashley N, Waugh C, Gray N, Martinez-Hackert E, Lim PJ, Pasricha SR, Knowles H, Mead AJ, Ramasamy K, Drakesmith H, Edwards CM.

Nat Commun 10:4533, 2019

骨髄腫の骨表面ニッチの遺伝子発現プロファイリングは BMP シグナル阻害が骨疾患を改善することを示す

多発性骨髄腫は、骨の恒常性を乱し骨喪失と痛みを引き起こす不治の悪性腫瘍である。骨髄腫による骨破壊のメカニズムは明確でなく、現在の治療法では喪失した骨量の回復が十分でない。著者らは、マウス骨髄腫モデルから単離された骨ライニング細胞の遺伝

子発現プロファイリングを使用して、BMP シグナルが間葉系前駆細胞で上方制御されていることを明らかにした。これまで、骨髄腫骨疾患において BMP シグナルの調節不全は報告されていない。小分子 BMP 受容体拮抗薬または BMPRIa-FC 受容体の投与による in vivo での BMP シグナルの阻害は、腫瘍を増加せずに骨髄腫誘導性の海綿骨と皮質骨の喪失を防御した。BMP シグナルの阻害は破骨細胞形成を直接減少させ、骨芽細胞と骨形成を増加させ、骨髄スクレロチンレベルを抑制した。これらの結果より、骨髄腫誘発性骨疾患に対して BMP 経路が新たな治療標的となることを示した。(図の説明) BMP シグナル阻害は、過剰な Wnt 阻害因子と破骨細胞の動員を逆転させ、骨表面の細胞が骨芽細胞に分化して骨喪失を回復する。



21. 2019 年 10 月 30 日 (水) 加藤大樹、小林泰浩 抄読

Osteoprotegerin reduces osteoclast resorption activity without affecting osteogenesis on nanoparticulate mineralized collagen scaffolds.

Ren X, Zhou Q, Foulad D, Tiffany AS, Dewey MJ, Bischoff D, Miller TA, Reid RR, He TC, Yamaguchi DT, Harley BAC, Lee JC.

Sci Adv 5:eaaw4991, 2019

オステオプロテジェリンはナノ粒子石灰化コラーゲン足場の上で骨形成に影響することなく破骨細胞による骨吸収を抑制する

骨前駆細胞の分化を促進する細胞外マトリックス材料の有益性は、骨再生微小環境において骨形成性以外の細胞が骨形成を調節することに関心をもたらしている。我々は、以前ナノ粒子のミネラル化コラーゲングリコサミノグリカン (MC-GAG) の足場が、骨前駆細胞の分化と骨折治癒を効率的に促進することを実証した。本研究では、ヒト間葉系幹細胞 (hMSC) の骨再生における破骨細胞不活性化の役割を理解するために、アデノウイルスを用いた内因性抗破骨細胞形成性デコイ受容体であるオステオプロテジェリン (AdOPG) の発現と MC-GAG を組み合わせた。MC-GAG 中の骨前駆細胞と破骨細胞前駆細胞の同時分化により、双方向の正の制御がもたらされた。AdOPG 発現は、骨形成細胞の分化に影響しなかった。骨形成と骨吸収に関与する両タイプの細胞の存在下で、MC-GAG 上の OPG を発現する hMSC は、骨吸収を減少させた。ただし、破骨細胞を介した骨形成細胞分化の増強には影響しなかった。したがって、OPG と MC-GAG

の組み合わせは、骨再生を促進するために、骨形成と骨吸収を脱共役させる方法を示している。

22. 2019年10月30日（水）原 弥革力 抄読

A Correlation between Wnt/Beta-catenin Signaling and the Rate of Dentin Secretion.

Zhao Y, Yuan X, Bellido T, Helms JA.

J Endod 45:1357-1364, 2019.

Wnt/ β -catenin シグナル伝達と象牙質形成量の相関

【緒言】生涯を通して象牙芽細胞は、刺激に反応して象牙質を形成する。本研究の目的は、象牙質形成速度の調節における内因性 Wnt シグナル伝達の役割を特定することである。【方法】組織学、免疫組織化学、生体色素標識、および組織形態計測法を使用して、各年齢における象牙質形成量を定量化した。Wnt レポーターマウスの 2 系統を使用して、各年齢における Wnt 応答性象牙芽細胞の分布と数を特定および追跡した。象牙質形成と Wnt シグナル伝達の因果関係を示すために、Wnt シグナル伝達が異常に上昇した遺伝子改変マウスにて象牙質形成量を測定した。【結果】象牙質の形成は生涯を通して起こるが、年齢とともに形成速度は低下した。また、象牙質形成速度の低下は、内因性 Wnt シグナル伝達の低下と相関していた。遺伝子改変マウスでは、異常に上昇した Wnt シグナル伝達が、正常な細管構造を持たない修復象牙質または骨様象牙質の形成をもたらした。【結論】Wnt シグナル伝達は象牙芽細胞による象牙質形成を調節し、その結果として修復象牙質または骨様象牙質が形成される。これらの研究結果は、生物学に基づいた新しい覆髓材の開発に有用性があることを示唆している。

23. 2019年11月6日（水）中道裕子 抄読

Efficient proximity labeling in living cells and organisms with TurboID.

Branon TC, Bosch JA, Sanchez AD, Udeshi ND, Svinkina T, Carr SA, Feldman JL,

Perrimon N, Ting AY.

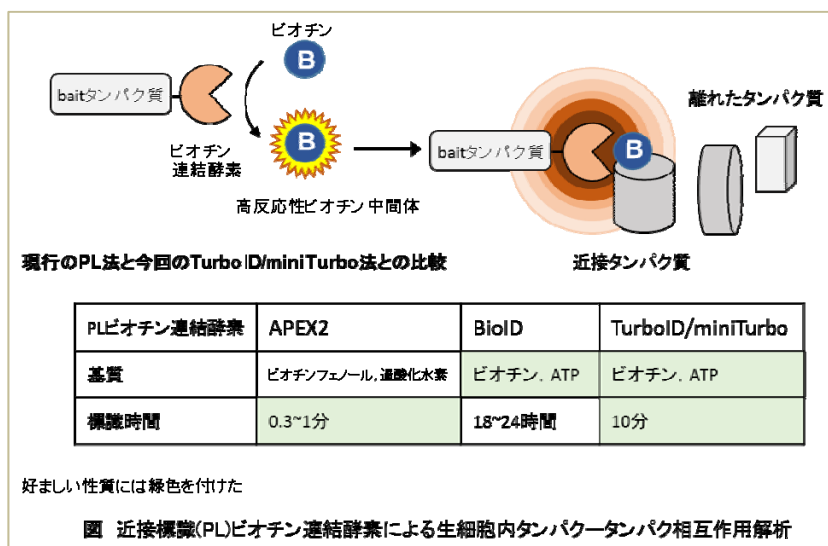
Nat Biotechnol 36:880-887, 2018

新規ビオチン連結酵素 Turbo ID は、生細胞および生命体において効率的に近接タンパク標識を行い、生きた細胞内で起きているタンパク-タンパク相互作用の解析を可能にした

ここ数年、ビオチン連結酵素を用いた近接標識（proximity labeling, PL）法によって、生細胞における現実のタンパク質の配置と相互作用を解析することが可能になった。しかし、現行の PL 法の一つビオチン連結酵素 BioID を用いる方法は標識に 18 時間以上を要するので、精密なタイムウインドウが必要な実験に適さない。他の現行 PL 法には細胞透過性の低い化合物が必要であったり、ビオチン連結酵素 APEX2 を用いる PL 法では毒性の高い過酸化水素が必要であったりと現行法には問題点が多い（図）。今回、

MIT およびスタンフォード大学に所属する Alice Y Ting 博士らの研究チームは、error-prone PCR により既存のビオチン連結酵素 BirA(BioID の原型)にランダムに変異を入れた BirA 変異ライブラリーを酵母ディスプレイにより発現させ、FACS 解析により近接ビオチン化活性が高い変異体を選び出した。この変異体にさらに error-prone PCR を施してライブラリーを作り酵母ディスプレイと FACS 解析を介して、さらに近接ビオチン化活性が高い変異体を選ぶという操作を繰り返す指向性進化法 (directed evolution) により、時間および空間分解能と標識活性の高いスーパービオチン連結酵素 2 種類を開発した。そして、TurboID と miniTurbo と命名した。TurboID は出発酵素 BirA に対して 15 ヶ所変異を有した 35kD タンパク質であり、miniTurbo は N 末端を削除した 13 ヶ所変異を有する 28 kD タンパク質である。TurboID と miniTurbo は、生細胞内において無毒性で細胞内送達が容易なビオチンにより、10 分間で PL を実現した。さらに、TurboID と miniTurbo は、BioID ではこれまで報告例がないショウジョウバエと線虫において in vivo PL を実現した。

miniTurbo の標識活性は、いずれの系においても TurboID に劣っているが、外部からのビオチン添加前の標識が低レベルのため、精密なタイムウインドウが求められる実験においては miniTurbo の使用が推奨される。



24. 2019年11月6日(水) 中村浩彰 抄読

The Function of Wnt Ligands on Osteocyte and Bone Remodeling.

Du JH, Lin SX, Wu XL, Yang SM, Cao LY, Zheng A, Wu JN, Jiang XQ.

J Dent Res 98: 930-938, 2019

骨細胞に発現する Wnt リガンドは骨リモデリングを調節する

骨の恒常性は、生涯にわたって骨リモデリングにより維持される。近年、Wnt シグナル伝達経路が骨代謝において重要な役割を担っていることが報告されている。すなわち、骨芽細胞系細胞は分化段階に応じて、さまざまな Wnt リガンドを発現しており、初期段階で Wnt シグナルが抑制されると、骨の発生に障害が生じる。しかし、骨細胞に発現する Wnt リガンドの骨リモデリングにおける役割については、不明のままである。

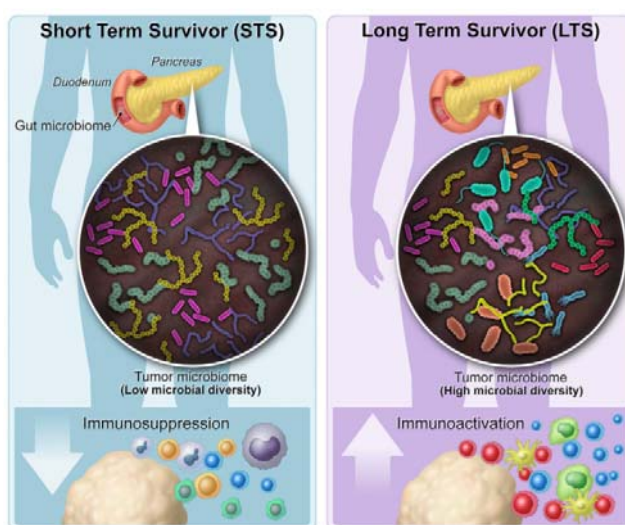
本研究は、骨細胞に発現する Wnt ligands の骨リモデリングにおける役割を明らかにするために、Wnt ligands の細胞内輸送に必須の Wls (Wntless) を骨細胞特異的に欠損する Dmp1-Cre; Wls flox/flox マウスを用いて解析した。Dmp1-Cre; Wls flox/flox マウスの骨は減少し、易骨折性を示した。骨形態計測的に骨形成が抑制され、骨吸収が亢進していたことから、その詳細を検討するために in vitro 系での解析を行った。骨細胞様株化細胞 (MLO-Y4) の培養上清は骨芽細胞分化を促進し、MLO-Y4 で Wls を欠損させると促進効果は減弱した。このことから、骨細胞培養上清中に含まれる Wnt が骨芽細胞分化を促進していることが示唆された。一方、破骨細胞系細胞に対する効果については、骨細胞培養上清にはマクロファージ様株化細胞 (RAW264.7) の細胞遊走と破骨細胞分化を促進する因子が含まれていると考えられた。Wls を欠損した骨細胞では RANKL 発現は変わらないが、OPG 発現は減少しており、RANKL/OPG の上昇が破骨細胞の増加、骨吸収の亢進に関連していることが示唆された。以上のことから、骨細胞由来の Wnt ligands は骨リモデリングの制御機構に重要であろうと結論付けている。骨組織において最も多い細胞は骨細胞であり、骨リモデリングを統合する重要な細胞であることは疑いない。今後、抗スクレロシン抗体以外にも、骨細胞をターゲットとした骨粗鬆症治療薬の開発も進むのかもしれない。

25. 2019 年 11 月 13 日 (水) 三好智博 抄読

Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, Montiel M, Zoltan M, Dong W, Quesada P, Sahin I, Chandra V, San Lucas A, Scheet P, Xu H, Hanash SM, Feng L, Burks JK, Do KA, Peterson CB, Nejman D, Tzeng CD, Kim MP, Sears CL, Ajami N, Petrosino J, Wood LD, Maitra A, Straussman R, Katz M, White JR, Jenq R, Wargo J, McAllister F. Cell 178: 795-806, 2019

腫瘍細菌叢の多様性と構成は、膵臓癌の転帰に影響する

膵臓腺癌 (PDAC) の切除と診断された多くの患者は 5 年未満しか生存できない。その一方で、一部の患者は長く生存することが示されている。本論文では、長期生存に影響を与える腫瘍微生物叢と免疫系の役割を調べた。16S rRNA 遺伝子シーケンスを使用して、短期生存 (STS) および長期生存 (LTS) の PDAC 患者の腫瘍マイクロバイオーム組成を分析したところ、LTS 患者の腫瘍マイクロバイオームでより高い細菌種の多様性が見つかり、腫瘍内の特徴的な細菌種



が同定された。STS、LTS、またはコントロールドナーからのヒトからマウスへの糞便微生物叢移植(FMT)実験により、腫瘍細菌叢を調整し、腫瘍の成長と腫瘍免疫浸潤に影響することが明らかとなった。本研究は、腸内微生物叢とクロストークする PDAC の細菌組成が、宿主の免疫応答と病気の進行に影響を与えることを示した。

26. 2019 年 11 月 13 日 (水) 平賀 徹 抄読

E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer

Padmanaban V, Krol I, Suhail Y, Szczerba BM, Aceto N, Bader JS & Ewald AJ

Nature 572: 603-608, 2019

E-カドヘリンは、乳がんの複数のモデルにおいて転移に必要である

転移は、がん患者の主な死亡原因である。周囲組織への浸潤と転移は、in vitro での遊走と E-カドヘリンの発現レベルが逆相関することに基づいて、細胞間接着タンパク質である E-カドヘリンの消失に引き続いて開始することが提案されている。しかし、この仮説は、ほとんどの乳がんが浸潤性乳管がんであり、原発腫瘍と転移巣で E-カドヘリンを発現しているという所見と矛盾している。この矛盾を解決するために、我々は、管腔および基底浸潤性乳管がんのマウスおよびヒトモデルを使用して、転移における E-カドヘリンの遺伝的要件を検討した。本研究では、E-カドヘリンが浸潤性乳管がんの多様なモデルで転移を促進することを示す。E-カドヘリンの喪失は浸潤を増加させたが、がん細胞の増殖と生存、循環腫瘍細胞数、遠隔臓器へのがん細胞の播種、および転移増殖を減少させた。転写レベルでは、E-カドヘリンの喪失は、トランスフォーミング成長因子- β (TGF β)、活性酸素種、アポトーシスシグナル伝達経路に関与する遺伝子の上方制御と関連していた。細胞レベルでは、E-カドヘリン陰性細胞の播種は、SMAD2/3 の核濃縮、酸化ストレス、アポトーシスの増加を示した。E-カドヘリン陰性細胞のコロニー形成は、TGF β 受容体シグナル伝達、活性酸素の蓄積、またはアポトーシスの阻害により回復された。E-カドヘリンは、活性酸素媒介アポトーシスを制限することにより、転移過程における原発巣からの脱離、全身播種、および転移臓器への播種といった各段階において浸潤性乳管がんの生存因子として作用することが明らかになった。転移性乳がん細胞の E-カドヘリンを介した生存を阻害する分子戦略の特定は、乳がんの治療アプローチとしての可能性を有している。

27. 2019 年 11 月 20 日 (水) 川原一郎 抄読

Single-cell transcriptomics reveals expansion of cytotoxic CD4 T cells in supercentenarians.

Hashimoto K, Kouno T, Ikawa T, Hayatsu N, Miyajima Y, Yabukami H, Terooatea T,

Sasaki T, Suzuki T, Valentine M, Pascarella G, Okazaki Y, Suzuki H, Shin JW, Minoda A,

Taniuchi I, Okano H, Arai Y, Hirose N, Carninci P.

Proc Natl Acad Sci USA 116:24242-24251, 2019

単一細胞トランスクリプトミクスは百歳以上長寿の人の細胞傷害性 CD4 T 細胞の拡大を示す

スーパーセンテナリアン (SCs : 110 歳以上) が特殊な CD4 陽性キラーT 細胞を血液中に多く持つことが発見された。SCs 7 人、50-80 歳の 5 人から直接採血し、血中免疫細胞をシングルセルレベルで解析した。SCs では T 細胞の構成が 50-80 歳群に比して大きく変化していた。CD4 陽性キラーT 細胞はほとんど存在しない(80 歳で 4%) が、本研究対象の SCs の血中には多く (46%) 見られた。CD4 陽性キラーT 細胞は、本研究ではグランザイムと CD4 がともに多い細胞として同定した。さらに、SC 2 人の T 細胞には特定の受容体があり、クローン性に増加したと考えられた。この成果は免疫の老化を予防し、健康寿命の延伸に貢献すると期待される。

28. 2019 年 11 月 20 日 (水) 高橋直之 抄読

Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion.

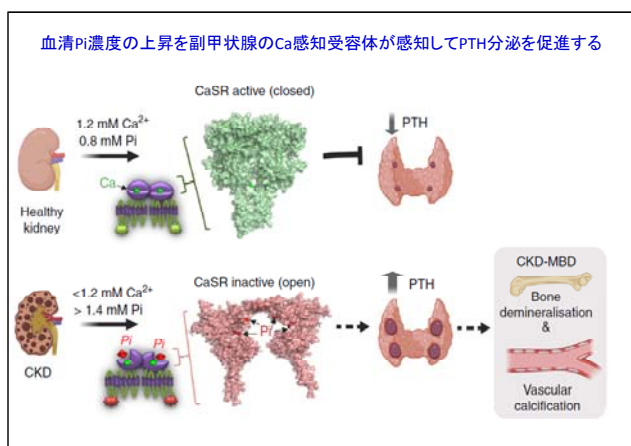
Centeno PP, Herberger A, Mun HC, Tu C, Nemeth EF, Chang W, Conigrave AD, Ward DT.

Nat Commun 10:4693, 2019

リン酸はカルシウム感知受容体に直接作用し副甲状腺ホルモンの分泌を刺激する

細胞外リン酸塩は、副甲状腺ホルモン (PTH) の濃度依存的分泌を誘発することにより、リン酸の腎排泄を調節する。しかし、副甲状腺におけるリン酸センシングメカニズムは不明であり、慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) における二次性副甲状腺機能亢進症の病因を理解するために、その解明が必要である。カルシウム感知受容体 (Ca sensing receptor, CaSR) は PTH 分泌の主要な調節分子である。本論文は、CKD の病態生理学的範囲内でリン酸塩濃度を上げると、リン酸塩は非競合的かつ拮抗作用を介して CaSR 活性を阻害することを示す。陰イオン結合部位の一つである Arginine 残基 R62 の変異は、リン酸によって誘導される CaSR の阻害を無効にする。

さらに、病態生理学的リン酸塩濃度は、CaSR を介した作用と一致する。このようにして、リン酸塩は単離されたヒト副甲状腺細胞からの PTH 分泌の急速かつ可逆的な増加を誘発する。このようなリン酸塩の効果は、野生型マウスの副甲状腺で見られるが、CaSR



ノックアウトマウスでは見られない。以上のように、CaSRは細胞外リン酸塩濃度の緩やかな変化を感知することにより、副甲状腺のリン酸塩センサーとして機能する。この機序により、リン酸塩のPTH分泌促進効果が説明できる。

29. 2019年11月27日（水）吉田明弘 抄読

MAIT cells are imprinted by the microbiota in early life and promote tissue repair.
Constantinides MG, Link VM, Tamoutounour S, Wong AC, Perez-Chaparro PJ, Han SJ, Chen YE, Li K, Farhat S, Weckel A, Krishnamurthy SR, Vujkovic-Cvijin I, Linehan JL, Bouladoux N, Merrill ED, Roy S, Cua DJ, Adams EJ, Bhandoola A, Scharschmidt TC, Aubé J, Fischbach MA, Belkaid Y.
Science 366: eaax6624, 2019

MAIT細胞は生命の早い時期に細菌叢により刷り込みを受け組織修復を促進する

常在菌の初期の定着とそれに続く曝露が長期間の組織免疫に及ぼす影響はほとんど分かっていない。本研究では、mucosal-associated invariant T (MAIT)細胞は特定の時期のみに増加し、その時期を過ぎると永久に増加しないことを示す。この増加は生命の早期にリボフラビン由来の抗原を合成できる特定の常在菌へ暴露することで決定する。成人では皮膚MAIT細胞はIL-17A産生リンパ球の中で優勢なものであり、異なる転写プロファイルを示し、IL-1-, IL-18-, 抗原依存的に皮膚常在菌に反応する。結果、皮膚MAIT細胞の局所活性化は創傷治癒を促進する。本研究では特定の常在菌とMAIT細胞の関係における特定の相互作用を解明していないが、これら相互作用はその後の組織への刷り込みと創傷への反応を制御する。

30. 2019年11月27日（水）山下照仁 抄読

Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1.
Hasegawa T, Kikuta J, Sudo T, Matsuura Y, Matsui T, Simmons S, Ebina K, Hirao M, Okuzaki D, Yoshida Y, Hirao A, Kalinichenko VV, Yamaoka K, Takeuchi T, Ishii M.
Nat Immunol 20:1631-1643, 2019

FoxM1によって調節される、関節炎に関連する破骨細胞の新しい前駆細胞マクロファージの同定

破骨細胞はユニークな骨破壊能力を有しており、定常状態の骨リモデリングおよび関節炎の骨びらんにおいて重要な役割を果たしている。これら異なる組織における破骨細胞が、単球様細胞の同じ前駆体細胞から生じるかどうかは明らかでない。本研究では、パンヌスの破骨細胞は、局所的に存在するマクロファージからではなく、循環骨髄由来細胞からのみ発生することを示した。マウスCX3CR1(hi) Ly6C(int) F4/80(+) I-A(+)/I-E(+) マクロファージ（ここでは関節炎関連破骨細胞形成マクロファージ (AtoMs) と呼ぶ）

を、炎症性滑膜の破骨細胞前駆細胞を含む集団として同定した。AtoMs は、恒常的な骨リモデリングにおける従来の破骨細胞前駆細胞とは異なるサブセットを含んでいた。タモキシフェン誘導による Foxm1 欠失マウスにおいて、in vitro および in vivo で AtoMs が破骨細胞に分化することを抑制した。さらに、関節リウマチ患者の滑膜サンプルには、マウス AtoMs に対応する CX3CR1(+) HLA-DR(hi) CD11c(+) CD80(-) CD86(+) 細胞が含まれており、ヒト破骨細胞形成は FoxM1 阻害剤チオストレプトンによって阻害された。FoxM1 は関節リウマチ治療の潜在的な標的となりうるかもしれない。

31. 2019 年 12 月 4 日（水）上原俊介 抄読

Imaging inflammation using an activated macrophage probe with Slc18b1 as the activation-selective gating target.

Park SJ, Kim B, Choi S, Balasubramaniam S, Lee SC, Lee JY, Kim HS, Kim JY, Kim JJ, Lee YA, Kang NY, Kim JS, Chang YT.

Nat Commun 10:1111, 2019

[活性化選択的ゲーティング標的としての Slc18b1 に対する活性化マクロファージプローブを用いた炎症イメージング](#)

活性化マクロファージは、炎症を可視化するための理想的な標的になる可能性がある。しかし、非活性化マクロファージと区別するためのプローブ選択性と標的組織へのプローブ送達は困難である。ここでは、Compound Designation green 16 (CDg16)と命名した、活性化マクロファージに特異的な低分子プローブを報告し、in vivo での炎症性アテローム性動脈硬化プラークの可視化への応用を示す。CRISPR アクティベーションライブラリを使用した体系的なトランスポートスクリーニングを通じて、CDg16 のゲーティング標的としてオーファントランスポーターSlc18b1 / SLC18B1 を同定した。

32. 2019 年 12 月 4 日（水）荒井 敦 抄読

Porphyromonas gingivalis Infection Induces Amyloid-B Accumulation in Monocytes/Macrophages.

Nie R, Wu Z, Ni J, Zeng F, Yu W, Zhang Y, Kadowaki T, Kashiwazaki H, Teeling JL, Zhou Y.

J Alzheimers Dis 72:479-494, 2019

[PG 菌感染は単球/マクロファージへのアミロイド B 蓄積を誘導](#)

脳内でのアミロイド B (AB) の異常な蓄積は、アルツハイマー病 (AD) の最も重要な病理学的特徴である。筆者らは以前、ポルフィロモナスジンジバリス (P.g 菌) の LPS への慢性的な全身曝露は、中年マウスの脳内の AB の蓄積を誘導することを発見した。一方、最近の研究では、血流を循環している AB が脳に移動することが示されている。しかし、末梢 AB 代謝における慢性 P.g 菌感染の関与は不明である。本研究では慢性 P.g

菌感染は末梢炎症組織の AB プールを拡大し、それにより歯周炎患者の脳内の AB の蓄積に寄与すると考え、解析を行った。P.g 菌感染させた中年マウスにおいて、IL-1、APP770、CatB、AB1-42、および AB3-42 の発現の増加は、主に肝臓のマクロファージと共局在した。CatB および NF- κ B をブロックすると、RAW264.7 細胞で P.g 菌が誘導する IL-1、APP770、AB1-42、および AB3-42 の発現が有意に阻害された。AB3-42 は、マクロファージの有意な死を誘発し、AB3-42 によって誘発された食作用能力の低下は、AB1-42 によって誘発されたそれよりも高い傾向を示した。さらに、歯周炎の歯肉組織のマクロファージで、APP770、CatB、AB1-42、および AB3-42 の発現が測定された。

33. 2019 年 12 月 11 日 (水) 堀部寛治 抄読

Loss of Discoidin Domain Receptor 1 Predisposes Mice to Periodontal Breakdown.

Chavez MB, Kolli TN, Tan MH, Zachariadou C, Wang C, Embree MC, Lira Dos Santos EJ, Nociti FH Jr, Wang Y, Tatakis DN, Agarwal G, Foster BL.

J Dent Res 98:1521-1531, 2019

[マウスの Discoidin Domain Receptor 1 の欠失は歯周組織破壊を発生させる](#)

discoidin domain 受容体、DDR1 および DDR2 は、非インテグリン性のコラーゲン受容体およびチロシンキナーゼである。DDR は細胞の機能を調節し、DDR の細胞外ドメインはコラーゲン線維の形成と石灰化に影響する。筆者らは、DDR1 が歯周組織の発生と機能に重要な役割を有すると仮定した。X 線撮影、マイクロ CT、組織形態計測、in situ ハイブリダイゼーション (ISH)、免疫染色、および透過型電子顕微鏡 (TEM) を使用して、Ddr1 ノックアウト (Ddr1^{-/-}) マウスおよび WT を分析した。また、マウスおよびヒト組織における Ddr1 / DDR1 mRNA 発現を検討した。X 線画像解析では、Ddr1^{-/-} は、大臼歯は正常に発生するが、異常な形態の下顎頭、9 カ月齢での歯槽骨損失を示した。組織像、形態計測、マイクロ CT、および TEM 分析では、Ddr1^{-/-} のエナメル質と象牙質に異常は認められなかった。Ddr1^{-/-} の下顎頭の軟骨下骨および下顎枝の総体積 (TV) および骨量 (BV) は、WT よりも増加しており、BV / TV は 1 ヶ月齢および 9 カ月齢でそれぞれ減少していた。1 カ月齢では、歯槽骨の骨量に Ddr1^{-/-} と WT に差はなかったが、9 カ月齢では Ddr1^{-/-} の下顎骨に重度の歯周組織の欠損と顕著な歯槽骨吸収が認められた。組織像、免疫染色、ISH による解析により、9 ヶ月齢 Ddr1^{-/-} の歯周組織では、歯肉付着上皮の破壊、結合組織の破壊、細菌侵入、好中球の増加、M-CSF を含むサイトカインレベルの上昇、破骨細胞数の増加が発生していることが明らかとなった。また、正常なマウス組織での ISH 解析により、Ddr1 mRNA が口腔上皮の基底細胞層および免疫細胞において発現していることが明らかとなった。ヒトの口腔上皮でもマウスと同様の発現パターンを確認した。DDR1 は歯周組織の恒常性に重要な役割を果たしており、DDR1 欠如はマウスの歯周破壊の要因となる。

34. 2019年12月11日(水) 小出雅則 抄読

A therapeutic antibody targeting osteoprotegerin attenuates severe experimental pulmonary arterial hypertension

Arnold ND, Pickworth JA, West LE, Dawson S, Carvalho JA, Casbolt H, Braithwaite AT, Iremonger J, Renshall L, Germaschewski V, McCourt M, Bland-Ward P, Kowash H, Hameed AG, Rothman AMK, Frid MG, Roger Thompson AA, Evans HR, Southwood M, Morrell NW, Crossman DC, Whyte MKB, Stenmark KR, Newman CM, Kiely DG, Francis SE, Lawrie A.

Nat Commun 10:5183, 2019

Osteoprotegerin を標的とする治療抗体は、重度の実験的肺動脈高血圧症を軽減する

肺動脈高血圧症 (PAH) は右心不全につながる持続的な肺特異的血管収縮によって引き起こされる疾患である。現在の治療法は対処療法として延命に貢献するが、PAH が促進する進行性肺血管リモデリング異常の改善には限界がある。Osteoprotegerin (OPG) は、特発性 PAH 患者の血清や肺動脈病変内で増加し肺動脈平滑筋細胞 (PASMC) の遊走を促進する。著者らは、OPG がリガンドとして作用することを見出した。OPG で刺激した PASMC の増殖と遊走の促進は Fas 受容体を介することを示した。更に、OPG を標的とするヒト OPG 抗体の早期および後期の投与は、複数の PAH ラットモデルの肺血管リモデリングを減弱できることを示した。また、現在の標準的な血管拡張療法と抗ヒト OPG 抗体の併用は、肺血管リモデリングを減少させた。これらの結果より、抗ヒト OPG 抗体投与は PAH の治療戦略として有望であることを示した。

35. 2019年12月18日(水) 三好智博 抄読

Segmented Filamentous Bacteria Prevent and Cure Rotavirus Infection.

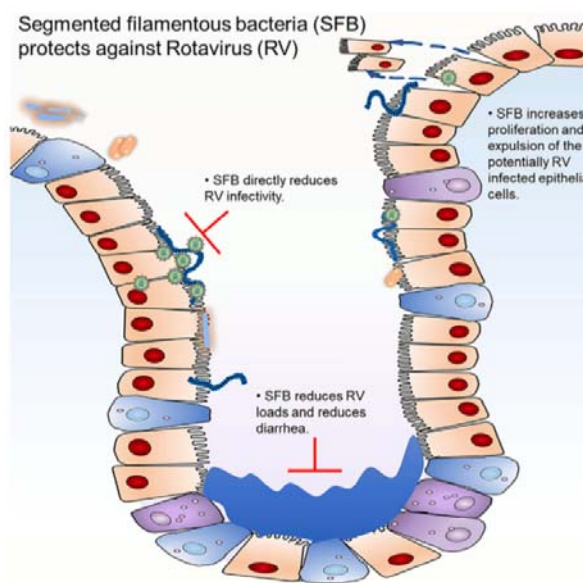
Shi Z, Zou J, Zhang Z, Zhao X, Noriega J, Zhang B, Zhao C, Ingle H, Bittinger K, Mattei LM, Pruijssers AJ, Plemper RK, Nice TJ, Baldrige MT, Dermody TS, Chassaing B, Gewirtz AT.

Cell 179: 644-658, 2019

セグメント糸状菌は、ロタウイルス感染を予防・治癒する

ロタウイルス (RV) は、腸上皮細胞に感染する乳幼児の急性重症胃腸炎の主な原因ウイルスである。ジョージア州立大学の免疫不全マウスは、RV 感染に強く抵抗する能力があり、この特性を誘発しているのは、このマウス特異的な腸内細菌叢であった。この RV 保護能力のある微生物を明らかにするために、熱、ろ過、抗菌剤によって微生物を選別し、微生物叢分析を行い、セグメント糸状菌がマウスを RV 感染から保護する能力があることを明らかにした。このセグメント糸状菌によるウイルス感染保護は、インターフェロン、IL-17、IL-22 など、RV 阻害因子とは無関係であった。さらに、セグメント糸状菌による回腸へのコロニー形成は、宿主遺伝子発現変化を誘発し、マウス上皮細胞の代謝回転を加速させた。また、RV をセグメント糸

状菌とインキュベートすると、in vitro 実験でウイルス感染が低下し、RV に対して直接的な中和反応が示された。以上の結果から、セグメント糸状菌は、宿主免疫反応とは関係なく、ウイルス感染に対する保護能力を有することが明らかとなった。



36. 2019年12月18日（水）松井龍一、小林泰浩 抄読

Lowering circulating apolipoprotein E levels improves aged bone fracture healing.

Huang R, Zong X, Nadesan P, Huebner JL, Kraus VB, White JP, White PJ, Baht GS.

JCI Insight 4:129144, 2019

血中アポリポタンパク質 E レベルの低下は、老齢マウスの骨折治癒を改善する

加齢は骨折治癒障害の危険因子である。ここでは、加齢に伴う骨折治癒と骨芽細胞分化の障害におけるアポリポタンパク質 E (ApoE) の役割を特定し、ApoE がこれらのプロセスを変化させるメカニズムを解析した。ヒトとマウスの両方で、血中 ApoE レベルが年齢とともに増加することを確認した。脛骨骨折手術後の WT および ApoE^{-/-}マウスの骨治癒を評価した：ApoE^{-/-}マウスの骨折カルス内で骨形成が亢進した。リコンビナント ApoE (rApoE) を骨芽細胞培養に添加すると、骨芽細胞分化と石灰化が減少した。さらに、rApoE 添加は骨芽細胞の解糖活性を低下させ、脂質の取り込みと脂肪酸の酸化を増加させた。併体結合モデルを用いて、血中 ApoE が強力に骨修復を抑制することを確認した。アデノ随伴ウイルス siRNA システムを使用して、我々は 24 ヶ月齢のマウスの血中 ApoE レベルを低下させた。その結果、老齢マウスの骨折カルスの骨形成と機械的強度が向上した。この結果は、老化因子として血中を循環する ApoE が骨芽細胞の代謝を変えることにより骨折治癒を阻害することを示し、したがって ApoE は高齢者の骨修復を改善するための新しい治療標的である。