

2018年10月31日－12月19日

1. Cell 175:571-582, 2018
微生物のエンテロバクチンは、ATP合成酵素との相互作用によって宿主のミトコンドリアの鉄の取り込みと発育を促進する
2. J Dent Res 97:1229-1235, 2018
顎骨再生治療における腸骨と肺胞由来のBMSC移植の骨再生能力の比較
3. Proc Natl Acad Sci USA 115:E6135-E6144, 2018
生体模倣アパタイトによるヒトMSCsにおけるCaSRの過剰刺激はPTH1Rの一時的な下方調節を介して内軟骨性骨化を抑制する
4. Nature 561:195-200, 2018
RANKLリバースシグナルによる骨吸収と骨形成をのカップリング現象
5. Nature 562 : 532-537, 2018
Bacillus属によるプロバイオティクスはシグナル阻害により病原菌を除去する
6. Materials 11: 580, 2018
歯周再生のためのイブプロフェン (IBU) で機能化された新規なエレクトロスピンニングされたポリカプロラクトン足場の合成 : In vivo と In vitro 研究
7. Nat Commun 9: 4613, 2018
機械的歪みは、関節炎における炎症および組織損傷の部位特異的局在を決定する
8. J Cell Biol 217:3965-3976, 2018
細胞内pHの高値において、 β -カテニン は pH センサーとしてその安定性が低下する
9. Nature 563:254-258, 2018
成長板軟骨の休止層には独特な性質を持つ骨格幹細胞が存在する
10. Sci Rep 8:8026, 2018
歯科組織細胞の新規供給源としての造血系幹細胞の研究
11. J Dent Res 97:1355-1364, 2018
Msx2はエナメル器の重層扁平上皮化を防ぐ
12. Nat Immunol. 20:40-49, 2019
DEL-1はマクロファージのefferocytosis (アポトーシス細胞の貪食) と炎症消退を促進する
13. Nature 563: 569-573, 2018.
オートファジーは循環血中アルギニンを介して腫瘍の増殖を維持する
14. Hum Pathol 83:50-58, 2018

唾液腺の分泌癌における新しい融合遺伝子：ETV6-ファミリーの拡大

15. Science 361: eaat1178, 2018.

Wnt リガンド特異的なシグナルの分子メカニズム

16. J Cell Mol Med. doi: 10.1111/jcmm.14034. [Epub ahead of print]

LncRNA HOXA-AS2 は、NF- κ B シグナル伝達を不活性化することによって間葉系幹細胞の骨形成を正に調節する

1. 2018年10月31日(水) 三好智博 抄読

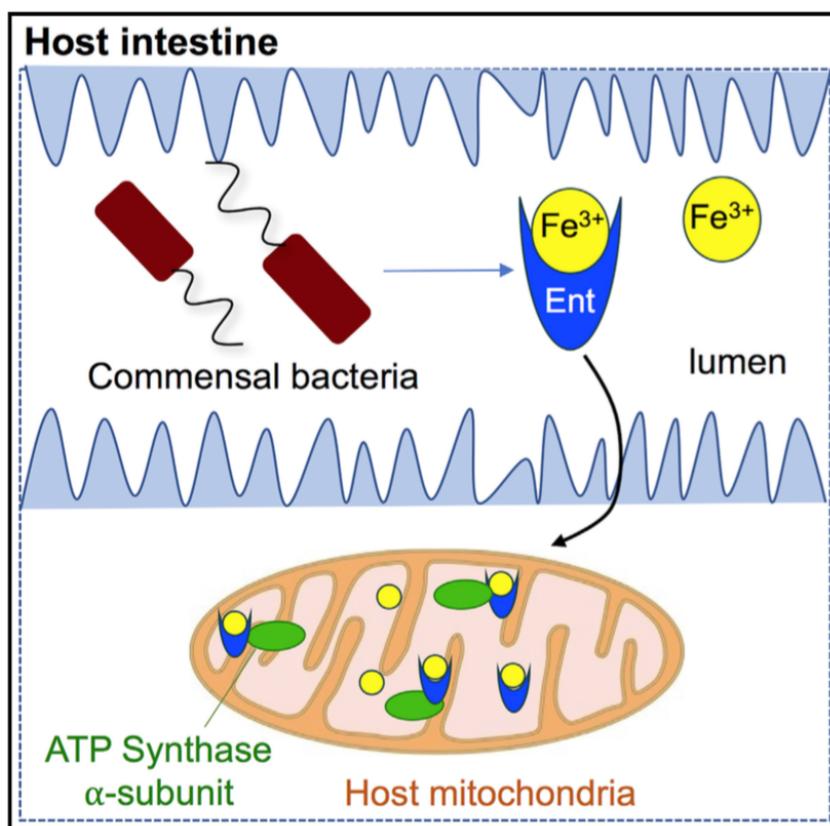
Microbial Siderophore Enterobactin Promotes Mitochondrial Iron Uptake and Development of the Host via Interaction with ATP Synthase.

Qi B, Han M.

Cell 175:571-582, 2018

微生物のエントロバクチンは、ATP合成酵素との相互作用によって宿主のミトコンドリアの鉄の取り込みと発育を促進する

ヒトの微生物に由来する分子の利点を宿主動物で解明することは、ヒトとその微生物の間の共生を理解する上で重要である。細菌から分泌されるエントロバクチン(Ent)は、宿主に対して負の作用を有する鉄捕捉シデロフォアである。しかしながら、ヒト腸内でEntを産生する共生細菌の高い罹患率は、宿主がEntを有益に使用する可能性のあることを示している。筆者らは*C. elegans*の生長および不安定な鉄獲得をサポートする上で、Entの予想外の役割を発見した。Entはミトコンドリア鉄の取り込みを促進し、ミトコンドリア内でATP合成酵素サブユニットに結合することによってそれを行うことを明らかにした。さらに筆者らは、哺乳動物細胞においてこの機構が保存されていることを実証した。この研究では、共生細菌と宿主との間の「鉄の綱引き」のための明確な実例を示し、そのメカニズムを明らかにした。



2. 2018年10月31日(水) 川原一郎 抄読

Comparison of Intraoral Bone Regeneration with Iliac and Alveolar BMSCs.

Wang F, Zhou Y, Zhou J, Xu M, Zheng W, Huang W, Zhou W, Shen Y, Zhao K, Wu Y, Zou D.

J Dent Res 97:1229-1235, 2018

顎骨再生治療における腸骨と肺胞由来の BMSC 移植の骨再生能力の比較

この研究は、インプラント周囲にβ-リン酸三カルシウム(β-TCP)を併用して移植した腸骨および肺胞から採取した骨髄間葉系幹細胞(BMSC)の骨形成能を比較したものである(I-BMSCおよびAI-BMSC)。6か月齢のラブラドル犬の顎骨を用いて、歯科インプラントと組織工学的骨との間のオッセオインテグレーションを調べるために骨欠損を評価した。I-BMSCおよびAI-BMSCを培養し、β-TCPに播種し、免疫ブロットング分析およびアルカリホスファターゼ活性アッセイに供した。続いて、これらの細胞を、4匹のラブラドル犬の下顎小臼歯領域で新たに生成された欠陥に移植した。β-TCP+AI-BMSC(n=6)、β-TCP+I-BMSC(n=6)、またはβ-TCP(n=6)、またはブランク対照(n=6)の移植実験を行った。12週間後、CT、組織学的、および組織形態計測分析により骨の形成および石灰化を評価し、また、切り出した組織ブロックから、骨-インプラント接触を測定した。AI-BMSCおよびI-BMSC群では、大きな新生骨が形成され(P<0.01)、イヌのモデルでは、I-BMSCおよびAI-BMSCも同様に強い骨形成能を示した。したがって、AI-BMSCは、再生歯科および顎顔面治療における自己間葉系幹細胞の効率的な代替手段として有効性が認められた。また、I-BMSCは、移植細胞量の全身への割合(バイオアベイラビリティ)に制限されない限り、骨組織工学用途においても非常に有用であり得る。

3. 2018年11月7日(水) 上原俊介 抄読

Hyperstimulation of CaSR in human MSCs by biomimetic apatite inhibits endochondral ossification via temporal down-regulation of PTH1R.

Sarem M, Heizmann M, Barbero A, Martin I, Shastri VP.

Proc Natl Acad Sci USA 115:E6135-E6144, 2018

生体模倣アパタイトによるヒトMSCsにおけるCaSRの過剰刺激はPTH1Rの一時的な下方調節を介して内軟骨性骨化を抑制する

成人の骨損傷では、骨膜由来の間葉系幹細胞/間質細胞(Mesenchymal stem/stromal cells; MSCs)は内軟骨性骨化(Endochondral ossification; EO)によって骨を形成するのに対して、骨髄(Bone marrow; BM)/骨内膜由来の骨は主として膜性骨化(Intramembranous ossification; IMO)により形成される。我々は、この現象は、BMに存在するMSCsが骨梁の微小環境に近接することによって影響されると仮説した。本論文で、生体模倣骨様ヒドロキシアパタイト(Biomimetic bone-like hydroxyapatite;

BBHAp) を使用して、骨ミネラル相がヒト骨髄由来 MSCs の骨化経路の選択に及ぼす影響を調べた。BBHAp は、細胞外カルシウム感受性受容体 (Calcium-sensing receptor; CaSR) の過剰刺激および副甲状腺ホルモン 1 受容体 (Parathyroid hormone 1 receptor; PTH1R) の一時的な発現低下を誘導し、トランスフォーミング成長因子- β 1 (Transforming growth factor- β 1; TGF- β 1) などの軟骨誘導因子の存在下でも MSCs の軟骨分化を阻害する。興味深いことに、ヒト PTH 断片 (1-34) を用いて PTH1R 発現を救済すると、BBHAp 環境において部分的に軟骨形成が回復した。異所性部位におけるインビボ研究は、BBHAp が EO を阻害し、厳密に IMO を促進することを明らかにした。さらに、CaSR ノックダウン (CaSR KD) は、BBHAp の有無にかかわらず、MSCs の骨形成能を破壊した。我々の発見は、ヒト BM 由来 MSCs における CaSR の発現を確認し、MSCs 運命および骨形成経路の選択における CaSR と PTH1R との間の相互作用についての重要な役割を解明する。

4. 2018 年 11 月 7 日(水) 森 智紀、高橋直之 抄読

Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling.

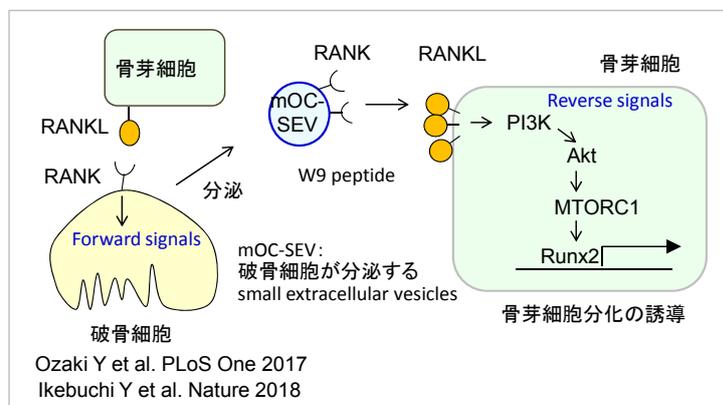
Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, Hayashi M, Sugamori Y, Khan M, Kariya Y, Kato G, Tabata Y, Penninger JM, Udagawa N, Aoki K, Suzuki H.

Nature 561:195-200, 2018

RANKL リバースシグナルによる骨吸収と骨形成のカップリング現象

RANKL は破骨細胞前駆体の受容体 RANK に結合し、破骨細胞分化を誘導する。最近、骨細胞の RANKL は骨リモデリング中の破骨細胞形成に重要な役割を有することが示されている。しかし、骨芽細胞の RANKL の役割は不明である。ここでは、成熟破骨細胞から分泌される小胞性の RANK が骨芽細胞の RANKL に結合し、Runx2 を活性化する RANKL 逆方向シグナルを誘発することで、骨形成を促進することを示す。RANKL 細胞質尾部のプロリンリッチモチーフは逆方向シグナル伝達に必要であり、RANKL(Pro29Ala)変異は逆方向シグナル伝達経路の活性化を低下させる。RANKL

(Pro29Ala) 突然変異マウスにおいて、骨代謝共役が崩壊する。すなわち、骨芽細胞の RANKL が小胞性 RANK を認識するシグナル受容体として機能することを意味する。以上より、RANKL 逆方向シグナルは、破骨細胞形成の阻害に加え、骨形成の減少を回避す



骨芽細胞分化誘導するRANKL リバースシグナル

ることを可能とする潜在的な薬理的標的となり得る。

5. 2018年11月14日(水) 吉田明弘 抄読

Pathogen elimination by probiotic *Bacillus* via signalling interference.

Piewngam P, Zheng Y, Nguyen TH, Dickey SW, Joo HS, Villaruz AE, Glose KA, Fisher EL, Hunt RL, Li B, Chiou J, Pharkjaksu S, Khongthong S, Cheung GYC, Kiratisin P, Otto M.

Nature 562:532–537, 2018

Bacillus 属によるプロバイオティクスはシグナル阻害により病原菌を除去する

プロバイオティクスによる栄養は、人間の健康を改善するとよく言われている。特に、食物と共に摂取される生きたプロバイオティクス細菌は、病原体による腸内でのコロニー形成を減少させ、それにより感染に対する感受性を低下させると考えられている。しかし、これらの効果の根底となるメカニズムは、あまり理解されていない。ここでは、プロバイオティクス *Bacillus* 属細菌の摂取が、タイの農村部において、有害な病原菌 *Staphylococcus aureus* のコロニー形成を阻害したことを報告する。我々は、*Bacillus* 属に広く存在するリポペプチドのクラスであるフェンギシンが黄色ブドウ球菌のクオラムセンシングを阻害することによって黄色ブドウ球菌を除去することを本論文で示した。クオラムセンシングは、細菌が遺伝子調節を変えることによってその個体群密度に反応する過程である。私たちの研究は、感染症を減らす際のプロバイオティクスによる栄養の重要性を強調する詳細な分子メカニズムを提示している。我々はまた、ヒトにおけるプロバイオティクス細菌の干渉の生物学的意義を裏付ける証拠を提供し、そのような干渉が病原体のシグナル伝達系を遮断することによって達成され得ることを示す。さらに、我々の発見は、黄色ブドウ球菌のコロニー形成阻害および黄色ブドウ球菌感染症と戦う新しい方法として、プロバイオティクスによる方法を提案している。

6. 2018年11月14日(水) 八上公利 抄読

Synthesis of a Novel Electrospun Polycaprolactone Scaffold Functionalized with Ibuprofen for Periodontal Regeneration: An In Vitro and In Vivo Study.

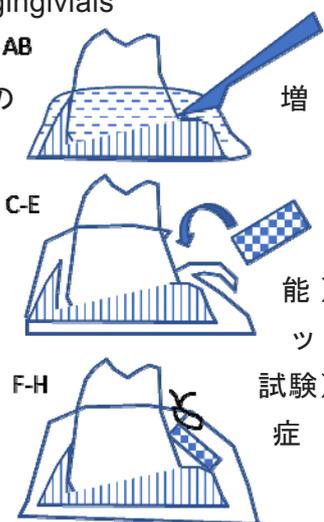
Batool F, Morand DN, Thomas L, Bugueno IM, Aragon J, Irusta S, Keller L, Benkirane-Jessel N, Tenenbaum H, Huck O.

Materials 11: 580, 2018

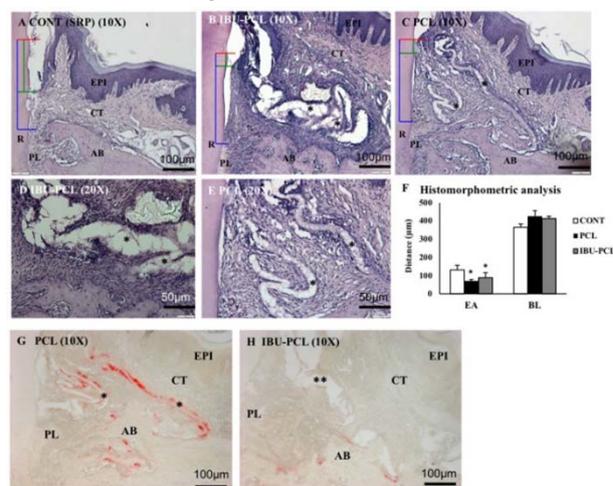
**歯周再生のためのイブプロフェン (IBU) で機能化された新規なエレクトロスピン
グされたポリカプロラクトン足場の合成 : In vivo と In vitro 研究**

本研究の目的は、IBU で機能的にした静電紡糸ナノ繊維様ポリ-ε-カプロラクトン膜 (IBU-PCL) を新しい抗炎症性足場として開発し、歯周炎症、創傷治癒と再生への影響を生体外と生体内で評価することであった。IBU-PCL の効果について

Porphyromonas gingivalis 胞 (EC) と線維芽細胞 (FB) の増殖と遊走について AlamarBlue 試験 (ミトコンドリア代謝還元とスクラッチアッセイ (創傷治癒) で評価した。抗炎症性および遺伝子特性の変化は、



リポ多糖類 (pg-LPS) にさらした上皮細胞



RT-qPCR で調査した。IBU-PCL 膜の生体内有効性は、組織形態計測分析を歯周炎・モデルマウスで評価した。結果は、歯肉細胞への IBU の抗炎症性効果が機能化された膜を使用して効果的に増幅されたことを示した。フィブロネクチン-1、コラーゲン IV、インテグリン $\alpha 3 \beta 1$ とラミニン-5 の発現上昇が示され、IBU-PCL は Pg-LPS に曝露された細胞の増殖と遊走を減らした。また、IBU-PCL は生体内において上皮付着を有意に改善し、炎症によって誘発された骨破壊を減らした。これらのデータは、IBU-PCL 膜が炎症性および遊走性の歯肉の細胞応答を制御することにより、効率的、特異的に歯周再生を促進することができることを示し、歯周治療を改善する可能性が示された。

7. 2018 年 11 月 21 日(水) 村上康平 抄読

Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis.

Cambré I, Gaublomme D, Burssens A, Jacques P, Schryvers N, De Muyneck A, Meuris L, Lambrecht S, Carter S, de Bleser P, Saeys Y, Van Hoorebeke L, Kollias G, Mack M, Simoens P, Lories R, Callewaert N, Schett G, Elewaut D.

Nat Commun 9: 4613, 2018

機械的歪みは、関節炎における炎症および組織損傷の部位特異的局在を決定する

関節炎に至る多くの前炎症性経路は、関節内で局所的に作用するだけでなく、免疫系全体に影響を及ぼす。関節炎は規則性のある分布を示すが、その背後にある理由は長年不明なままである。ここでは、力学的負荷が、全身性自己免疫から関節炎に移行する決定

的な要因として作用することを示す。炎症およびびらん性疾患の分布は、固有の微細構造を有する機械感受性領域に限定される。興味深いことに、この経路は間質細胞に依存し、適応免疫とは独立している。間葉系細胞に対する機械的刺激は、古典的な単球の動員のために CXCL1 および CCL2 を誘導し、集まった単球は骨吸収性破骨細胞に分化する。CCL2 の遺伝学的除去またはその受容体 CCR2 の中和抗体は、機械的に誘発された関節炎の悪化を打ち消すことから、間葉系細胞が機械的刺激に伴って放出するケモカインが、特定のホットスポットに対する関節炎の局在を決定する。したがって、機械的な刺激は、関節炎における炎症および組織損傷の部位特異的局在を制御する。

8. 2018 年 11 月 28 日(水) 山下照仁 抄読

β -Catenin is a pH sensor with decreased stability at higher intracellular pH.

White KA, Grillo-Hill BK, Esquivel M, Peralta J, Bui VN, Chire I, Barber DL.

J Cell Biol 217:3965-3976, 2018

細胞内 pH の高値において、 β -カテニン は pH センサーとしてその安定性が低下する

β -カテニンは、細胞間接着のための接着タンパク質およびシグナル伝達タンパク質として機能する。 β -カテニンの機能は、次のような制御機構による β -カテニンタンパク質の安定性に依存する。すなわち、 β -カテニンを安定化させるタンパク質相互作用による制御、または β -カテニンを標的とするプロテアソームを介した分解制御機構である。本研究では、 β -カテニンの安定性が細胞内 pH (pHi) 動態によって調節され、哺乳動物細胞およびショウジョウバエの両方において高 pHi で β -カテニンの安定性が低下することを示す。 β -カテニンの分解には、E3 リガーゼである β -TrCP によって認識される N 末端アミノ酸残基のリン酸化を必要とする。 β -カテニンのリン酸化は、pH 非依存性であった。一方で、高い細胞内 pH は β -TrCP 結合を増加させ、 β -カテニン安定性を低下させた。 β -TrCP 結合性 DSG IHS 破壊モチーフに見出されるヒスチジン残基は、 β -カテニンにおいて進化的に保存されており、 β -TrCP への pH 依存的結合に必要である。癌細胞で見られる H36R 変異型 β -カテニンをショウジョウバエにおいて過剰発現させるのみで、Wnt シグナル伝達が誘導されるのに十分であり、他の発癌性 β -カテニン対立遺伝子では見られない顕著な腫瘍を生成した。以上より著者らは、細胞内 pH 動態が、 β -カテニン安定性の調節因子として作用することを同定し、 β -カテニンのリン酸化と共同して機能することを明らかにした。

9. 2018 年 11 月 21 日(水) 荒井 敦 抄読

Resting zone of the growth plate houses a unique class of skeletal stem cells.

Mizuhashi K, Ono W, Matsushita Y, Sakagami N, Takahashi A, Saunders TL,

Nagasawa T, Kronenberg HM, Ono N.

Nature 563:254-258, 2018

成長板軟骨の休止層には独特な性質を持つ骨格幹細胞が存在する

骨格幹細胞は、軟骨細胞、骨芽細胞および骨髄間質細胞などの、様々な細胞に分化することにより、骨の成長と恒常性を維持する。これまでの研究から、成長板軟骨には、固有の骨格幹細胞が存在し、それが骨の伸長に重要な役割を果たすことが予想されていた。静止軟骨細胞層は、副甲状腺ホルモン関連タンパク質(PTHrP)を産生しつつ、成熟した軟骨細胞を供給することにより、成長板軟骨を維持する。一方、PTHrPの発現レベルは、肥大軟骨細胞層が発現するインディアンヘッジホッグ(Ihh)により調節される。これまで、成長板軟骨に存在する骨格幹細胞は同定されておらず、その調節機構についても不明な点が多かった。本研究では、骨格幹細胞が、静止軟骨細胞層に存在するPTHrP陽性細胞に含まれることを、マウスモデルにより明らかにした。PTHrP陽性細胞の一部は、骨格幹細胞マーカーを発現しており、培養条件下で幹細胞能を示した。PTHrP陽性細胞は、柱状軟骨を供給し続けることが細胞系譜解析により示された。PTHrP陽性細胞に由来する柱状軟骨は肥大化し、その後は成長板直下の骨芽細胞と骨髄間質細胞に分化した。増殖軟骨細胞は、静止軟骨細胞層が発現するPTHrPのフォワードシグナル、および肥大化軟骨細胞層が発現するIhhのリバースシグナルにより協調的に維持される。これらの増殖軟骨細胞が、PTHrP陽性細胞の運命決定を制御していた。本研究は、一方向に分化する細胞が、多分化能を獲得するといった体性幹細胞の存在を示しており、骨格細胞系譜の順応性の高い性質を意味する。以上の結果は、特定の組織供給を行う幹細胞と、そのニッチ環境が生後に構築され、それは組織の成長を通して、フィードバック調節により厳密に制御されるというモデルを示した。

10. 2018年11月28日(水) 堀部寛治 抄読

Hematopoietic Stem Cells as a Novel Source of Dental Tissue Cells.

Wilson KR, Kang IH, Baliga U, Xiong Y, Chatterjee S, Moore E, Parthiban B, Thyagarajan K, Borke JL, Mehrotra S, Kirkwood KL, LaRue AC, Ogawa M, Mehrotra M. Sci Rep 8:8026, 2018

歯科組織細胞の新規供給源としての造血系幹細胞の研究

これまでの報告で、造血マーカー陽性細胞の歯科組織で存在することが示唆されている。これを決定的に実証するため、筆者らは全ての造血細胞とその由来細胞が緑色蛍光タンパク質陽性(GFP+)である遺伝子改変マウスを利用した。このマウスから採取した歯根膜(PDL)および歯槽骨(AvB)細胞を培養し分析をおこなったところ、GFP陽性細胞において、CD45(造血起源を示す)と、それぞれの口腔組織のマーカータンパクの共発現が確認された。次に、GFP+造血幹細胞(HSC)を野生型マウスへの細胞移植実験を行った。その結果、細胞移植を受けた野生型マウスの歯髄、PDLおよびAvBにおいて多数のGFP陽性細胞が認められた。これらの細胞は、それぞれの組織特有のマ-

カータンパクを発現していることも認められた。この結果は、移植された HSC が歯科組織内の細胞に分化することができることを示している。また、培養実験で歯科組織内に存在する造血由来細胞はコラーゲン形成、骨形成能を有することが明らかとなり、これらが機能的であることを示している。今回の報告から、歯髄、PDL および AvB 組織中には造血系由来の細胞が存在し、これらの細胞が歯科治療の標的となりうることを初めて証明している。

11. 2018 年 12 月 5 日(水) 中村浩彰 抄読

Msx2 prevents stratified squamous epithelium formation in the enamel organ.

Nakatomi M, Ida-Yonemochi H, Nakatomi C, Saito K, Kenmotsu S, Maas RL and Ohshima H.

J Dent Res 97:1355–1364, 2018

Msx2 はエナメル器の重層扁平上皮化を防ぐ

エナメル質を形成するのはエナメル芽細胞であるが、他の中間層、エナメル髄、外エナメル上皮により構成されるエナメル器としての組織構築もエナメル質形成に重要である。本論文は Msx2 欠損マウスでエナメル器の重層扁平上皮化とエナメル質形成不全が生じることから、エナメル質形成における Msx2 の役割を解析したものである。Msx2 は分化期の内・外エナメル上皮、中間層、エナメル髄に発現し、形成期エナメル芽細胞、成熟期エナメル芽細胞ではほとんど発現していない。Msx2 欠損マウスではエナメル芽細胞の初期分化、アメロゲンやエナメルリンなどのエナメルタンパク質の発現には異常はみられないものの、中間層、エナメル髄、外エナメル上皮が重層化していた。また、エナメル質形成が進行するにつれてエナメル芽細胞の極性が乱れ、中間層のマーカである Sox2 や Notch1 発現も減弱し、エナメル髄内に角化様構造や歯原性角化嚢胞様構造が認められた。さらに、Msx2 欠損マウスの外エナメル上皮は増殖活性が高く、重層扁平上皮の有棘層や角化層のマーカである Hsp25、ロリクリン、ケラチン 10 の発現も上昇していた。EPMA(electron probe microanalyzer)によるカルシウム分析、μCT 解析を行ったところ、エナメル質減形成のほか異所性石灰化が観察され、この石灰化部位にはアメロゲンやエナメルリンが局在していた。これらのことから、Msx2 はエナメル器の上皮の重層扁平化を防ぎ、外エナメル上皮、中間層、エナメル髄の形質やエナメル芽細胞の極性を維持することにより、エナメル質形成の進行を制御しているのではないかと結論づけている。

12. 2018年12月5日(水) 小出雅則 抄読

DEL-1 promotes macrophage efferocytosis and clearance of inflammation.

Kourtzelis I, Li X, Mitroulis I, Grosser D, Kajikawa T, Wang B, Grzybek M, von Renesse J, Czogalla A, Troullinaki M, Ferreira A, Doreth C, Ruppova K, Chen LS, Hosur K, Lim

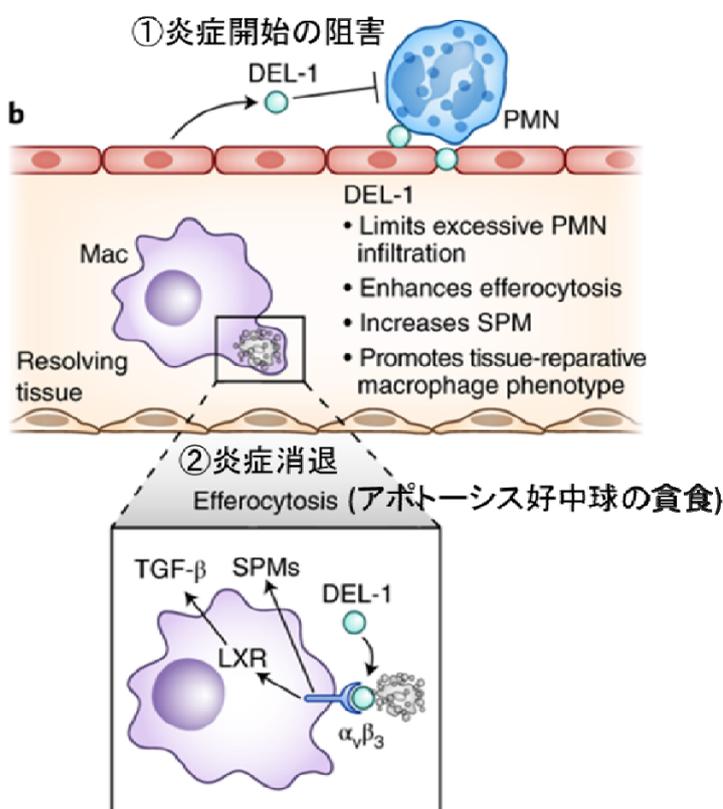
JH, Chung KJ, Grossklaus S, Tausche AK, Joosten LAB, Moutsopoulos NM, Wielockx B, Castrillo A, Korostoff JM, Coskun Ü, Hajishengallis G, Chavakis T.
 Nat Immunol 20:40-49, 2019

DEL-1 はマクロファージの efferocytosis (アポトーシス細胞の貪食) と炎症消退を促進する

炎症消退は組織の恒常性維持に必須であり、炎症性障害を防ぐために重要である。著者らは、白血球-内皮細胞の接着および炎症開始を阻害する分泌タンパク質である Developmental endothelial locus-1 (DEL-1) が、炎症消退においても機能することを見出した。ヒトとマウスの歯周炎において、炎症消退はDEL-1の発現上昇と相関していた。更に、マウス実験的歯周炎において、炎症と歯槽骨吸収の回復期におけるDEL-1の役割を評価した。DEL-1欠損マウスは炎症と歯槽骨吸収の回復を喪失していた。次に、尿酸Naを腹腔へ投与する急性腹膜炎モデルにおいて、DEL-1がefferocytosis (アポトーシス好中球の貪食) を促進することが示された。DEL-1誘導性efferocytosisは、liver X receptor (LXR) 受容体を介してマクロファージを炎症消退型に誘導した。DEL-1の細胞特異的過剰発現により、内皮細胞由来DEL-1は白血球動員の抑制に作用して、マクロファージ由来DEL-1はefferocytosisと炎症消退に作用することを示した。これらの結果より、DEL-1は炎症開始を阻害するだけでなく炎症消退を促進し、炎症性疾患に対する治療効果が2つの段階で期待される。

概念図は紹介記事を改変

Fredman G, Nat Immunol 2019, 20:2-3.



13. 2018年12月12日(水) 平賀 徹 抄読

Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine.

Poillet-Perez L, Xie X, Zhan L, Yang Y, Sharp DW, Hu ZS, Su X, Maganti A, Jiang C, Lu W, Zheng H, Bosenberg MW, Mehnert JM, Guo JY, Lattime E, Rabinowitz JD, White E. Nature 563: 569-573, 2018

オートファジーは循環血中アルギニンを介して腫瘍の増殖を維持する

細胞内の成分は、オートファジーによって捕らえられてリソソームへと送り込まれ、そこで分解されて代謝を持続するために再利用されたり、飢餓の際の生存を可能にしたりする。オートファジーに不可欠な遺伝子 Atg7 を成体マウスで急性に全身で欠失させると、全身的な代謝異常が生じ、その結果として、飢餓に対する耐性の消失や、白色脂肪組織、肝臓のグリコーゲン、筋肉量の段階的減少がみられるようになる。がん細胞もまた、オートファジーから利益を得ていて、自然発症がんのモデルでオートファジーに不可欠な遺伝子を欠失させると、腫瘍の代謝、増殖が妨げられ、生存能や悪性度が低下する。マウスで Atg7 を急性に全身で欠失させたり、ドミナントネガティブ ATG4b を急性に全身で発現させたりすると、KRAS 駆動性のがんが腫瘍特異的にオートファジーを欠失させた場合に比べて大きく退縮することから、宿主のオートファジーは腫瘍の増殖を促進していると考えられる。今回我々は、宿主特異的に Atg7 を欠失させると、複数の同種移植腫瘍の増殖が阻害されるが、あらゆる腫瘍株が宿主のオートファジー状態に感受性というわけではないことを示す。宿主でオートファジーが起こらなくなると、それに伴って循環血中のアルギニンが減少する。そして、感受性の腫瘍細胞株は、酵素アルギニノコハク酸シンターゼ 1 の発現を欠くためにアルギニン要求性である。血清のプロテオーム解析により、Atg7 欠失宿主の循環血中からアルギニン分解酵素のアルギナーゼ 1 (ARG1) がみつき、in vivo でのアルギニン代謝追跡により血清アルギニンはオルニチンに分解されたことが分かった。ARG1 は主に肝臓で発現されており、肝細胞から循環血中に放出されることがある。肝臓特異的に Atg7 を欠失させると循環血中 ARG1 が生じ、血清のアルギニンレベルと腫瘍の増殖の両方が低下した。宿主の Atg5 の欠失でも同様に循環血中アルギニンが減少し、腫瘍の増殖が抑制されることから、この表現型は Atg7 の欠失に特異的ではなく、オートファジー機能の欠失に特異的であることが示された。Atg7 欠失宿主に食餌によってアルギニンを補充すると、循環血中アルギニンレベルと腫瘍の増殖がある程度回復した。従って、宿主のオートファジーに欠陥があると肝臓からの ARG1 放出が引き起こされ、腫瘍の増殖に不可欠な循環血中アルギニンの分解が起こる。この結果によって、がんの代謝的脆弱性が 1 つみつかった。

14. 2018年12月12日(水) 嶋田勝光 抄読

Novel gene fusions in secretory carcinoma of the salivary glands: enlarging the ETV6 family.

Guilmette J, Dias-Santagata D, Nosé V, Lennerz JK, Sadow PM.

Hum Pathol 83:50–58, 2018

唾液腺の分泌癌における新しい融合遺伝子：ETV6-ファミリーの拡大

唾液腺の分泌型癌は、臨床的、組織学的、免疫組織化学的および遺伝学的特徴を伴う低悪性度の悪性腫瘍である。古典的な分泌癌の遺伝学的特徴は t (12; 15) (p13; q25) により生じる ETV6-NTRK3 融合遺伝子を有することである。

今回、筆者らは新たな融合遺伝子を発見するために、RNA ベースの次世代シーケンシングを用いたプロファイリングを実施した。その結果、ETV6 の融合遺伝子のパートナーとして新たに RET を発見した。さらに興味深いことに、組織学的に古典的な分泌型癌の組織像に加え、偽重層上皮の増殖を伴う症例においては、ETV6-NTRK3 だけでなく新たに ETV6-MAML3 の融合遺伝子が発見され、同一症例内に 2 種類の融合遺伝子が存在することを明らかにした。分泌癌を含む唾液腺腫瘍において、更なる遺伝子変異の解析が進めば、遺伝学的な唾液腺腫瘍の特徴付けが可能になり、予後予測だけでなく、標的治療へ応用できる可能性がある。

15. 2018 年 12 月 19 日(水) 小林泰浩 抄読

A molecular mechanism for Wnt ligand-specific signaling.

Eubelen M, Bostaille N, Cabochette P, Gauquier A, Tebabi P, Dumitru AC, Koehler M, Gut P, Alsteens D, Stainier DYR, Garcia-Pino A, Vanhollebeke B.

Science 361: eaat1178, 2018

Wnt リガンド特異的なシグナルの分子メカニズム

Wnt シグナル伝達は、多くの発生、生理的および疾患プロセスの鍵であり、それらの過程では細胞が複数種類の Wnt リガンドの中から識別しているようである。Wnt/Frizzled 相互作用は 1 対 1 の特異的認識ではないため、選択的な Wnt 認識またはシグナルの解読力は依然として謎である。Gpr124 および Reck は、脳の内皮細胞が Wnt7 に選択的に応答することを可能にする。我々は、Reck が Wnt7 のリンカー領域に対して低いマイクロモル親和性で結合することを示した。Frizzled シグナル伝達のために、Reck と結合した Wnt7 は Gpr124 と Disheveled との間の相互作用を促進する。重合した Disheveled は、Gpr124 とそれに結合する Reck—Wnt7 複合体をダイナミックな Wnt / Frizzled / Lrp5 / 6 シグナルソームに集める。これによって、Frizzled シグナル伝達に利用できる Wnt7 の局所濃度を増加させる。この研究は、脊椎動物細胞における Wnt シグナル伝達のメカニズムを提供し、Wnt ファミリーメンバーの機能的多様化をもたらしている構造的な決定因子を解明する。

16. 2018 年 12 月 19 日(水) 尾崎友輝 抄読

LncRNA HOXA-AS2 positively regulates osteogenesis of mesenchymal stem cells

through inactivating NF- κ B signaling.

Zhu X, Yu J, Du J, Zhong G, Qiao L, Lin J.

J Cell Mol Med doi: 10.1111/jcmm.14034. [Epub ahead of print], 2018

LncRNA HOXA-AS2 は、NF- κ B シグナル伝達を不活性化することによって間葉系幹細胞の骨形成を正に調節する

以前に報告されたように、間葉系幹細胞は、骨細胞に分化する能力を有する。しかしながら、この生物学的プロセスの根底にあるメカニズムはほとんど解明されていない。本研究では、HOXA-AS2 と名付けられた新規の長いアンチコーディング RNA を、骨形成において重要な調節因子として同定した。HOXA-AS2 の減少は、カルシウム沈着を減少させ、アルカリホスファターゼ活性を抑制することができた。さらに、HOXA-AS2 を枯渇させると、骨形成マーカー遺伝子の発現は、顕著に抑制された。我々は、HOXA-AS2 が骨形成の重要な阻害因子である NF- κ B の転写活性を調節することができることを見出した。より重要なことに、HOXA-AS2 をノックダウンすると、NF- κ B/HDAC2 配位 H3K27 脱アセチル化機構により、骨形成のマスター転写因子である SP7 の転写抑制をもたらした。これらの研究に基づいて、我々は、HOXA-AS2 が、近い将来、骨組織の修復および再生のための有望な治療標的として役立つであろうと結論する。