

Not to be missed!

～領域を越えて～

感染

アディポネクチンは骨髄の炎症を抑制する事により血球細胞の抗細菌活性を促進する

原題：Adiponectin Enhances Antibacterial Activity of Hematopoietic Cells by Suppressing Bone Marrow Inflammation

著者：Yosuke Masamoto, Shunya Arai, Tomohiko Sato, Akihito Yoshimi, Naoto Kubota, Iseki Takamoto, Yoichiro

Iwakura, Akihiko Yoshimura, Takashi Kadowaki, and Mineo Kurokawa 雑誌：Immunity, 44: 1422–1433. (2016)

ポイント！：肥満と感染症の関連はよく知られているが、その実体は明らかではなかった。アディポネクチン欠損マウスや肥満マウスでは、細菌感染時の応答が低下していることが示され、骨髄に発現するアディポネクチンが M1-like マクロファージの分化を抑制することで TNF- α 産生制御を行い、感染時の顆粒球生成を正常にコントロールしている事が明らかとなった。肥満の感染時にアディポネクチンが治療標的になりうる事が示された。

Not to be missed!

～領域を越えて～

腸管免疫

潰瘍性大腸炎関連遺伝子 RNF186 による腸管内恒常性制御

原題：Regulation of intestinal homeostasis by the ulcerative colitis-associated gene RNF186

著者：Kosuke Fujimoto, Makoto Kinoshita, Hiroo Tanaka, Daisuke Okuzaki, Yosuke Shimada, Hisako Kayama, Ryu Okumura, Yoki Furuta, Masashi Narazaki, Atsushi Tamura, Shigetsugu Hatakeyama, Masahito Ikawa, Kiichiro Tsuchiya, Mamoru Watanabe, Atsushi Kumanogoh, Sachiko Tsukita, and Kiyoshi Takeda

雑誌：Mucosal immunology, [Epub ahead of print] (2016)

ポイント！：自己免疫疾患を原因とする炎症性腸疾患発症には遺伝的因子が関与すると考えられているが、潰瘍性大腸炎の遺伝的素因の報告は少ない。今回、GWAS 解析によって RING フィンガードメインを持つ RNF186 遺伝子の発現が健常者に比べて潰瘍性大腸炎患者では低下していた。Rnf186 欠損マウスでは大腸透過性や ER ストレスが亢進し、DSS 誘導性腸炎モデルに感受性が高くなる事が示された。

Not to be missed!

～領域を越えて～

骨芽細胞

敗血症誘導性骨芽細胞欠失は免疫不全の原因となる

原題：Sepsis-Induced Osteoblast Ablation Causes Immunodeficiency

著者：Asuka Terashima, Kazuo Okamoto, Tomoki Nakashima, Shizuo Akira, Koichi Ikuta and Hiroshi Takayanagi

雑誌：Immunity, 44: 1434-1443. (2016)

ポイント！：敗血症時に観察されるリンパ球数減少は二次感染の一因とも考えられているが、どのようにして長期化するのかは定かではなかった。筆者らは敗血症時に骨芽細胞の急激な減少とリンパ球数減少が同時に起きている事に注目した。骨芽細胞が産生するIL-7がリンパ球分化を支持する事を示し、炎症状態では骨芽細胞からのサポートがなくなるために免疫抑制が引き起されることが考えられる。

Not to be missed!

～領域を越えて～

癌・腫瘍

ケラチノサイトと線維芽細胞の細胞間コミュニケーションは局所の破骨細胞分化を誘導する：真珠腫誘導性骨破壊の根底にあるメカニズム

原題：Intercellular Communication between Keratinocytes and Fibroblasts Induces Local Osteoclast Differentiation: a Mechanism Underlying Cholesteatoma-Induced Bone Destruction

著者：Yoriko Iwamoto, Keizo Nishikawa, Ryusuke Imai, Masayuki Furuya, Maki Uenaka, Yumi Ohta, Tetsuo Morihana, Saori Itoi-Ochi, Josef M. Penninger, Ichiro Katayama, Hidenori Inohara, and Masaru Ishii

雑誌：Mol Cell Biol, 36: 1610-1620. (2016)

ポイント！：真珠腫というのは中耳に形成される扁平上皮腫であるが、進行すると耳小骨などの周囲の骨破壊が起きる難治性疾患である。筆者らはケラチノサイトと線維芽細胞から作製された上皮嚢腫様細胞に破骨細胞分化誘導能があることを示した。ケラチノサイトから産生される可溶性物質が線維芽細胞の RANKL 発現を誘導していることが明らかとなった。

Not to be missed!

～領域を越えて～

RANKL-RANK
シグナル

LGR4 は破骨細胞分化を負に制御する RANKL の受容体である

原題：LGR4 is a receptor for RANKL and negatively regulates osteoclast differentiation and bone resorption

著者：Jian Luo, Zhengfeng Yang, Yu Ma, Zhiying Yue, Hongyu Lin, Guojun Qu, Jinping Huang, Wentao Dai, Chenghai Li, Chunbing Zheng, Leqin Xu, Huaqing Chen, Jiqiu Wang, Dali Li, Stefan Siwko, Josef M Penninger, Guang Ning, Jianru Xiao, and Mingyao Liu 雑誌：Nat Med, 22: 539–546. (2016)

ポイント！：これまで R-spondin や Norrin の受容体と考えられていた G タンパク質共役型受容体である LGR4 が破骨細胞分化における RANKL-RANK の結合を競合的に阻害し、さらに RANKL-LGR4 シグナルが $G\alpha q$ -GSK3 β を介して NFATc1 の核内移行を抑制することによって破骨細胞分化を抑制することが示された。LGR4 欠損マウスにおいて破骨細胞分化亢進による骨量の低下が観察され、可溶性 LGR4 細胞外ドメインの投与によって、in vivo で破骨細胞分化が抑制されることも示された。一方、これまでに LGR4 が Wnt シグナルを介して骨芽細胞分化にも関わることが知られており、さらに骨以外での RANKL-RANK シグナルに対する影響が全く調べられておらず、今後のさらなる解明が期待される。

Not to be missed!

～領域を越えて～

サイトカイン
・ケモカイン

IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞は骨再生を促進する

原題：IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells enhance bone regeneration

著者：Takehito Ono, Kazuo Okamoto, Tomoki Nakashima, Takeshi Nitta, Shohei Hori, Yoichiro Iwakura and Hiroshi Takayanagi 雑誌：Nat Commun, 7: 10928. (2016)

ポイント！：免疫系による骨折治癒制御はよく知られた現象であるが、その制御機構には不明な点が多い。著者らは骨折部位で $\gamma\delta$ T 細胞が IL-17 を産生すること、IL-17 は間葉系細胞の増殖と骨芽細胞分化を亢進させ、骨折治癒を促進することを明らかにした。

Not to be missed!

～領域を越えて～

関節
リウマチ

スクレロスチンの抑制は TNF 依存的な炎症性関節破壊を促進する

原題：Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction

著者：Corinna Wehmeyer, Svetlana Frank, Denise Beckmann, Martin Böttcher, Christoph Cromme, Ulrich König, Michelle Fennen, Annelena Held, Peter Paruzel, Christine Hartmann, Athanasios Stratis, Adelheid Korb-Pap, Thomas Kamradt, Ina Kramer, Wim van den Berg, Michaela Kneissel, Thomas Pap, and Berno Dankbar
雑誌：Sci Transl Med, 8: 330ra35. (2016)

ポイント！：抗スクレロスチン抗体は骨形成促進作用を有し、閉経後骨粗鬆症に対する臨床評価段階にある。著者らは TNF α 依存性関節炎モデルにおいて、滑膜細胞がスクレロスチンを産生し、スクレロスチン欠損マウスや抗体による抑制によって関節リウマチ様病態が逆に悪化し、関節破壊が促進されることを見出した。スクレロスチンの関節炎に対する影響は TNF α 依存的な関節炎でのみ観察されたことから、スクレロスチンが TNF α シグナルを抑制する可能性が示唆された。

Not to be missed!

～領域を越えて～

マイクロ
RNA

大規模ヒト疾患ゲノム情報に基づくマイクロ RNA-標的遺伝子 ネットワーク解析方法の構築

原題：Significant impact of miRNA-target gene networks on genetics of human complex traits

著者：Yukinori Okada , Tomoki M uramatsu , Naomasa Suita, Masahiro Kanai, Eiryo Kawakami, Valentina
lotchkova, Nicole Soranzo, Johji Inazawa and Toshihiro Tanaka 雑誌：Sci Rep, 6: 22223. (2016)

ポイント！：これまでのマイクロ RNA 解析は、その標的遺伝子との対応関係の複雑さなどから、多くが個別のマイクロ RNA に対する機能的実験により行われていたため、より網羅的なスクリーニング手法の開発が課題であった。著者らは MIGWAS という疾患ゲノム情報に基づく網羅的なマイクロ RNA-標的遺伝子ネットワーク解析方法を構築した。この手法により、関節リウマチや推算糸球体濾過量等の形質にマイクロ RNA が寄与していることを明らかにし、新たな関節リウマチ感受性遺伝子 PADI2 と、PADI2 を標的とするマイクロ RNA である miR-4728-5p を同定した。

Not to be missed!

～領域を越えて～

皮質骨脆弱性

皮質骨脆弱性—パイル病における SFRP4 遺伝子欠損からの知見

原題：Cortical-Bone Fragility — Insights from sFRP4 Deficiency in Pyle' s Disease

著者：Pelın O. Simsek Kiper, Hiroaki Saito, Francesca Gori, Sheila Unger, Eric Hesse, Kei Yamana, Riku Kiviranta, Nicolas Solban, Jeff Liu, Robert Brommage, Koray Boduroglu, Luisa Bonaf, Belinda Campos-Xavier, Esra Dikoglu, Richard Eastell, Fatma Gossiel, Keith Harshman, Gen Nishimura, Katta M. Girisha, Brian J. Stevenson, Hiroyuki Takita, Carlo Rivolta, Andrea Superti-Furga, and Roland Baron 雑誌：N Engl J Med, 374: 2553-2562. (2016)

ポイント！：皮質骨と海綿骨がどのように異なる機構によって恒常性が維持されているのかに関しては不明な点が多く残されていた。著者らは皮質骨の菲薄化や骨折等を特徴とする遺伝性疾患であるパイル病患者のエクソームシーケンス等によって、Wnt 阻害因子である SFRP4 の遺伝子変異を同定した。Sfrp4 欠損マウスでは、皮質骨・海綿骨ともに古典的 Wnt シグナルが活性化する一方、皮質骨特異的に非古典的 Wnt シグナルが活性化することで発現上昇する Bmp2 により Sost 発現が誘導され、皮質骨での骨形成が低下することが示された。一方、海綿骨では古典的 Wnt シグナルのみが活性化することで骨形成は上昇し、それらの結果、Sfrp4 欠損マウスでは皮質骨が菲薄化するにも関わらず、海綿骨量が上昇するという表現型を呈した。さらに、Sfrp4 欠損マウスに可溶性 Bmp2 受容体、または抗スクレロシン抗体を投与すると、皮質骨菲薄化が改善されることも示された。