

# Not to be missed!

～領域を越えて～

## 破骨細胞

### 概日時計はマウスにおいて骨吸収を制御する

原題：Circadian Clock Regulates Bone Resorption in Mice

著者：Cheng Xu, Hiroki Ochi, Toru Fukuda, Shingo Sato, Satoko Sunamura, Takeshi Takarada, Eiichi Hinoi, Atsushi Okawa, and Shu Takeda 雑誌：Journal of Bone and Mineral Research 31: 1344–1355 (2016)

**ポイント！**：概日時計は約 24 時間周期で変動し、生体内の多くの生理的プロセスに関わる。骨組織における概日時計の関与は不明な点も多い。筆者らは時計遺伝子として知られる aryl hydrocarbon receptor translocator-like (Bmal1) 遺伝子の破骨細胞での機能を調べるため、破骨細胞特異的 Bmal1 ノックアウトマウスを作製し解析した。このマウスでは破骨細胞分化が抑制され、骨量が増加した。Bmal1 と Clock のヘテロダイマーが、E-box に結合することで、破骨細胞分化に欠かせない Nfatc1 遺伝子の発現を誘導することが示された。Bmal1 の全身ノックアウトマウスでは骨芽細胞分化阻害に起因する骨量減少が見られるが、破骨細胞分化も Bmal1 によって正に制御されていることが示唆された。

## サイトカイン ・ケモカイン

### CCL20/CCR6 シグナルはマウスにおいて骨量増加を制御する

原題：CCL20/CCR6 Signaling Regulates Bone Mass Accrual in Mice

著者：Michele Doucet, Swaathi Jayaraman, Emily Swenson, Brittany Tusing, Kristy L Weber, and Scott L Kominsky 雑誌：J Bone Miner Res. 7: 1381-90 (2016)

**ポイント！**：CCL20 は炎症性タンパク質のファミリーであり、CCR6 を受容体に持つ。CCR6<sup>-/-</sup> マウスは野生型と比べると骨芽細胞数が少なく、骨量が減少していた。CCL20<sup>-/-</sup> マウスも CCR6<sup>-/-</sup> と同様の表現型を示した。CCL20 と CCR6 は両方とも骨芽細胞前駆細胞で発現していることがわかり、CCL20/CCR6 は骨芽細胞の分化と PI3K-AKT 経路を介した生存に重要であることが示された。その他の詳細なメカニズムは不明な点も残るが、炎症性サイトカインとその受容体が骨芽細胞でも機能するという興味深い報告である。

## 間葉系 幹細胞

### レプチン受容体は成体の骨髄において、間葉系幹細胞を制御することで脂肪生成を促進し、骨形成を減弱させる

原題：Leptin Receptor Promotes Adipogenesis and Reduces Osteogenesis by Regulating Mesenchymal Stromal Cells in Adult Bone Marrow

著者：Rui Yue, Bo O. Zhou, Issei S. Shimada, Zhiyu Zhao, Sean J. Morrison

雑誌：Cell Stem Cell. 18: 782-796 (2016)

**ポイント！**：骨格幹細胞は骨芽細胞と脂肪細胞に分化できる能力を有し、レプチン受容体を発現している。レプチンは脂肪代謝と関連が深い骨格幹細胞にどのように作用するかは不明であった。間葉系幹細胞に発現する Prx1-Cre を用いて、骨格幹細胞のレプチン受容体を欠損させると、脂肪生成が減弱し、骨形成が亢進した。レプチンは間葉系幹細胞に作用すると、JAK2/Stat3 シグナルを活性化し、脂肪分化を促進するが、骨芽細胞分化は阻害することが明らかとなった。脂肪生成と骨形成のバランスがレプチンシグナルによって制御されるという興味深い知見である。

## 腫瘍 ・癌

### がんの低酸素性セクレトームはリシルオキシダーゼを介した前転移骨病変を誘導する

原題：The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase

著者：Thomas R. Cox, Robin M. H. Rumney, Erwin M. Schoof, Lara Perryman, Anette M. Høye, Ankita Agrawal, Demelza Bird, Norain Ab Latif, Hamish Forrest, Holly R. Evans, Iain D. Huggins, Georgina Lang, Rune Linding, Alison Gartland and Janine T. Erler

雑誌：Nature. 522: 106-110 (2015)

**ポイント！**：乳がんの骨転移のメカニズムには不明な点が多い。著者らは、エストロゲン受容体陰性の乳がんでは骨転移及び再発にがんの低酸素状態が相関することを示し、低酸素性セクレトームの網羅解析により、リシルオキシダーゼ (LOX) を腫瘍細胞が産生する骨転移誘導因子として同定した。その機序として、LOX が RANKL 非依存的に、更には RANKL よりも強力に破骨細胞分化を誘導することが提唱された。しかし、破骨細胞分化の実験にはヒト末梢血細胞を象牙切片上で長期培養するという特殊な系が使用されており、培養系への RANKL 混入の可能性も十分検討されておらず、RANKL 及び RANK 欠損細胞での検討もなされていなかった。以上の理由から、破骨細胞分化における RANKL 非依存性の証明については不十分であり、さらなる検証が待たれる。

## 破骨細胞

### LOX は破骨細胞分化において RANKL の作用を代替しない

原題：LOX Fails to Substitute for RANKL in Osteoclastogenesis

著者：Masayuki Tsukasaki, Koki Hamada, Kazuo Okamoto, Kazuki Nagashima, Asuka Terashima, Noriko Komatsu, Stephanie Win, Tadashi Okamura, Takeshi Nitta, Hisataka Yasuda, Josef M. Penninger and

Hiroshi Takayanagi 雑誌：J Bone Miner Res. Sep 8. doi: 10.1002/jbmr.2990. [Epub ahead of print] (2016)

**ポイント！**：著者らは、RANKL 非依存的な破骨細胞誘導因子として近年報告されたリシロキシダーゼ (LOX) の、破骨細胞分化への影響を検討した。LOX の単独投与はヒト及びマウス破骨細胞分化を全く誘導せず、生体内においても LOX は RANKL の機能を全く代替しなかった。長期培養の条件下でのみ、LOX は RANKL による破骨細胞分化を促進したが、その作用は RANKL 欠損細胞を用いた場合には打ち消されたことから、LOX は RANKL を介した相乗効果を持つことが示唆された。実際に、LOX は活性酸素の産生を介して骨髄間質細胞や骨芽細胞上の RANKL 発現を誘導することが示され、長期培養など特殊な条件下では、混入した間質細胞の RANKL 発現誘導を介し、破骨細胞培養系に影響を与うる可能性が示唆された。培養系に混在している間質細胞が産生する微量の RANKL は、TNF  $\alpha$  による破骨細胞誘導にも必須であることが過去に報告されており、RANKL 非依存的破骨細胞分化の証明には、RANKL 及び RANK 欠損細胞での検討が必須である事が改めて示された。

## オステオカイン

### FGF23 は肝細胞に直接的に作用して慢性腎臓病での炎症を促進する

原題：Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease

著者：Saurav Singh, Alexander Grabner, Christopher Yanucil, Karla Schramm, Brian Czaya, Stefanie Krick, Mark J. Czaja, Rene Bartz, Reimar Abraham, Giovana S. Di Marco, Marcus Brand, Myles Wolf and Christian Faul

雑誌：Kidney Int, doi: 10.1016/j.kint.2016.05.019. [Epub ahead of print]

**ポイント！**：慢性腎臓病 (CKD) 患者で観察される FGF23 と炎症性マーカーの血中量の上昇は致死率の上昇との正の相関が報告されている。血中 FGF23 濃度の上昇は CKD での血中炎症性サイトカイン量の上昇と相関しており、このことは骨細胞での FGF23 発現を更に上昇させる可能性が示唆されていた。本論文で、肝細胞は  $\alpha$ Klotho を発現していないにも関わらず、FGF23 が直接的に作用し、FGFR4 を介したカルシニューリンシグナルの活性化を介した炎症性サイトカインの発現と分泌を促進することが示された。

## 組織常在型マクロファージの器官形成における態様

原題：Specification of tissue-resident macrophages during organogenesis

著者：Elvira Mass, Ivan Ballesteros, Matthias Farlik, Florian Halbritter, Patrick Günther, Lucile Crozet, Christian E. Jacome-Galarza, Kristian Händler, Johanna Klughammer, Yasuhiro Kobayashi, Elisa Gomez-Perdiguero, Joachim L. Schultze, Marc Beyer, Christoph Bock, Frederic Geissmann

雑誌：Science. 2016 Sep 9;353(6304). pii: aaf4238

### 組織常在型

### マクロファージ

**ポイント！**：組織常在型マクロファージは卵黄囊の赤血球ミエロイド系前駆細胞 (EMP) から発生し、生後組織で自己複製する細胞で、定常状態において造血幹細胞とは異なる系列にある。組織常在型マクロファージは適切な器官形成や組織恒常性、修復などを制御すると考えられているが、どのように分化が制御されているのかについては不明な点が多く残されていた。著者らは、EMP からマクロファージ前駆細胞 (pMacs) が分化し、マウスの胎生期から成体までのマクロファージ発生における時空間特異的な 1 細胞 RNA シークエンシングなどによって、ケモカイン受容体 CX3CR1 が pMacs で発現上昇し、胚でのコロナイズに重要な役割を担っていることを明らかにした。さらに、Tnfrsf11a の pMacs での早期の発現が RNA-seq と 1 細胞 RNA-seq で検出され、実際に RANK-Cre が、胎仔・成体のどちらでも効率よく、かつ比較的特異的に組織常在型マクロファージをターゲットとすることがわかった。また、著者らはクッパー細胞特異的転写制御因子として Id3 を同定し、RANK-Cre によって Id3 を pMacs で欠損させると、他の組織常在型マクロファージには影響を与えず、クッパー細胞のみ特異的に欠損することを示した。

## 骨芽細胞系列を研究するための可視化レポーター

原題：Visual reporters for study of the osteoblast lineage

著者：Emilie Roeder, Brya G. Matthews, Ivo Kalajzic

雑誌：Bone, doi: 10.1016/j.bone.2016.09.004. [Epub ahead of print]

### 骨芽細胞

**ポイント！**：骨芽細胞系列細胞の理解を進めることは骨粗鬆症のような骨格系疾患の病理メカニズムを解明することに必須である。現在まで、骨芽細胞系列内での様々な分化段階の細胞を特異的に同定・分離することを可能にする様々な可視化ストラテジーが報告されてきた。本論文で、著者らは現在利用可能な骨芽細胞系列特異的プロモーターとそれらを用いた蛍光レポータートランスジェニックマウスの詳細な概説を行っている。