

# Not to be missed!

～領域を越えて～

## 造血 幹細胞

**Dickkopf-1 は直接およびニッチを介したメカニズムで造血再生を促進する**

原題：Dickkopf-1 promotes hematopoietic regeneration via direct and niche-mediated mechanisms

著者：Himburg HA, Doan PL, Quarmyne M, Yan X, Sasine J, Zhao L, Hancock GV, Kan J, Pohl KA, Tran E, Chao NJ, Harris JR, Chute JP. 雑誌：Nature Medicine 538: 518–522 (2016)

**ポイント！**：骨髄抑制後に起きる造血再生を制御する時の骨芽細胞系列の役割についての詳細は明らかではない。研究グループは、マウスで *Sp7-Cre* を用いて骨芽細胞系列特異的に Bak および Bax といったアポトーシス促進因子を欠失させると、放射線照射後の造血幹細胞の回復や放射線防護が促進することを示した。このコンディショナルノックアウトマウスでは骨髄中の Dickkopf-1 (*Dkk1*) の発現が上昇していた。*Sp7* 発現細胞で *Dkk1* を欠失させると、放射線照射後の骨髄幹細胞、前駆細胞の回復は阻害された。*Dkk1* は HSC への直接的な作用、又、上皮成長因子の産生を刺激することにより、骨髄の内皮細胞への間接的な作用をもたらすことで、造血再生を促進していることが明らかとなった。

## エピジェネ ティック

**エピジェネティックな記憶は造血幹細胞の細胞自立的なヘテロ挙動の基礎となる**

原題：Epigenetic memory underlies cell-autonomous heterogeneous behavior of hematopoietic stem cells

著者：Yu VW, Yusuf RZ, Oki T, Wu J, Saez B, Wang X, Cook C, Baryawno N, Ziller MJ, Lee E, Gu H, Meissner A, Lin CP, Kharchenko PV, Scadden DT. 雑誌：Cell, 167: 1310-1322 (2016)

**ポイント！**：幹細胞は生体内恒常性や多くの組織修復を左右し、機能的にはヘテロであることが理解されつつある。これまでの研究では造血幹細胞の不均一性の研究には生体外での DNA バーコーディングなど、細胞の破壊を伴うアッセイ方法でしか確かめられていなかった。そのために、造血幹細胞移植による再構築能の検討までは試みることができなかった。この問題を解決すべく、研究チームは新しいトランスジェニックマウスを樹立し、細胞内蛍光タグ法を駆使して、造血幹細胞の機能的、転写的、エピジェネティック的特性をクローンレベルで *in vivo* において追跡した。クローン内の機能は高レベルで保持されており、移植や炎症、遺伝毒性といった外的ストレス下でも変わらずに保持されており、異なる転写、DNA メチレーション、クロマチンアクセシビリティのパターンと関連していた。造血幹細胞のエピジェネティックに制御された高レベルな細胞自立性を考慮すると、幹細胞の可塑性や幹細胞ニッチのコンセプトについて再検討されるべきであるかもしれない。

# Not to be missed!

～領域を越えて～

## 関節 リウマチ

### 血清反応陽性リウマチ性関節炎の免疫病原性：誘発からターゲットへ

原題：The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting

著者：Malmström V, Catrina AI, Klareskog L.

雑誌：Nat. Rev. Immunol., 17: 60-75 (2017)

**ポイント！**：リウマチ性関節炎（RA）患者は自己抗体に関して二つのグループに大別される。抗シトルリン化ペプチド抗体（ACPA）やリウマトイド因子（RF）陽性の患者（seropositive）と陰性の患者（seronegative）である。seropositive 患者は全体の 2/3 程度であり、より関節炎が重症である。ACPA や RF は RA 発症以前から陽性になる場合があるため、発症と深い関連性がある。この総説では近年明らかになりつつある seropositive 患者における自己抗体を介した RA 発症機序について総括している。

## 血管

### 血流は骨の血管機能と骨形成を制御する

原題：Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis

著者：Ramasamy SK, Kusumbe AP, Schiller M, Zeuschner D, Bixel MG, Milia C, Gamrekelashvili J, Limbourg A, Medvinsky A, Santoro MM, Limbourg FP, Adams RH.

雑誌：Nat Commun, 7: 13601 (2016)

**ポイント！**：血管は骨恒常性や修復において重要な役割を担っていることが示唆されてきたが、骨格系における血管機能の根本的な性状は明らかになってはいない。最近、著者らは CD31 と Endomucin の高発現で特徴づけられる H 型血管内皮細胞サブタイプを同定し、血管新生と骨形成を同調して制御していることを示した。さらに、本論文では生体イメージング解析によって、独特の血流パターンが長管骨の血管系で観察され、適切な血管形成に重要であることを見出し、血管成長が血管内皮の芽状突起伸長と吻合に関わることを明らかにした。長管骨内の血流は骨幹端部における H 型血管で速く、大腿動脈結紮やプラゾシンによって誘導した骨内の血流低下によって血管新生や骨形成に障害をきたし、血管内皮細胞での Notch シグナル伝達が低下する。また、老齢マウスにおいて骨内の血流と血管内皮細胞での Notch 活性が低下することで血管新生と骨形成が低下しており、これらは血管内皮細胞特異的な Notch の活性化によって回復することも示された。老齢マウスにおける血流と血管新生は、ビスフォスフォネートの投与によっても改善することが示された。以上から、血流と血管内皮細胞の Notch シグナルが骨格系の老化過程を制御する重要な因子であると考えられる。

# Not to be missed!

～領域を越えて～

## 異所性骨化

### 2つの組織常在型の前駆細胞系列がそれぞれ異なる異所性骨化を制御する

原題：Two tissue-resident progenitor lineages drive distinct phenotypes of heterotopic ossification

著者：Dey D, Bagarova J, Hatsell SJ, Armstrong KA, Huang L, Ermann J, Vonner AJ, Shen Y, Mohedas AH, Lee A, Eekhoff EM, van Schie A, Demay MB, Keller C, Wagers AJ, Economides AN, Yu P.

雑誌：Sci Transl Med, 8: 366ra163 (2016)

**ポイント！**：進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は異所性骨化を示す先天性疾患であり、BMP の I 型受容体の一つ ACVR1 の変異によって引き起こされ、骨格筋や、腱、靭帯、関節の進行性骨化が観察される。この病態では異所性骨化に先んじて、外傷や炎症、ウイルス感染などによって引き起こされるフレアアップが起こるが、一方でこのような明らかなトリガーが確認されないケースも知られている。著者らは *Acvr1<sup>R206H</sup>* ノックインマウスにおいて、外傷誘導性の筋肉での異所性骨化に加え、関節、腱、靭帯では異所性骨化を自然発症することを示した。さらに、これら複数の組織における異所性骨化を誘導する細胞には、外傷非依存的な靭帯や関節での異所性骨化に関与する Scx 陽性の腱由来前駆細胞と、傷害依存的な骨格筋内の異所性骨化に関与する筋常在性間質性 Mx1 陽性細胞の 2 つのポピュレーションが存在することを明らかにした。*Acvr1<sup>R206H</sup>* をどちらの系列において発現させても BMP シグナルの異常をきたし、アクチビン A によって軟骨分化が誘導され、異所性骨化病変部において *Acvr1<sup>R206H</sup>* を有する肥大軟骨細胞が発生する。*Acvr1<sup>R206H</sup>* と比較して、人工的でリガンド非依存的な *ACVR1<sup>Q207D</sup>* 変異では、全ての表現型が重症化し発症が早いにも関わらず、筋肉の異所性骨化に先んじた傷害は必要であることから、BMP シグナルの活性化に加え、傷害誘導性因子が必要であることがわかった。*Acvr1<sup>R206H</sup>* ノックインマウスにおける傷害依存的な筋肉の異所性骨化と、自然発症する靭帯の異所性骨化のどちらも、選択的 ACVR1 阻害剤である LDN-212854 によって効率よく抑制された。以上から、FOP における異所性骨化の多様な表現型は、異なる組織常在型前駆細胞における異常な ACVR1 シグナルの細胞自律的な影響が原因であると考えられ、単一ポピュレーションをターゲットとした局所的な治療は十分な治療効果を得ることが出来ない可能性がある一方、複数の組織常在型前駆細胞をターゲットとする全身性の治療でより高い効果を得られることが期待される。

## 心臓石灰化

### 心臓線維芽細胞は骨化性細胞へ分化し、病理的な心臓石灰化を抑制するためのターゲットになりうる

原題：Cardiac Fibroblasts Adopt Osteogenic Fates and Can Be Targeted to Attenuate Pathological Heart Calcification

著者：Pillai IC, Li S, Romay M, Lam L, Lu Y, Huang J, Dillard N, Zemanova M, Rubbi L, Wang Y, Lee J, Xia M, Liang O, Xie YH, Pellegrini M, Lusic AJ, Deb A.

雑誌：Cell Stem Cell, doi: 10.1016/j.stem.2016.10.005. [Epub ahead of print]

**ポイント！**：これまで、加齢や傷害に伴う異所性の石灰化は骨形成性細胞が局所組織にリクルートされることで石灰化を誘導すると考えられてきた。心臓では、心筋の石灰化は伝導系傷害を引き起こし、心ブロックに関わる最も一般的な病変である。しかしながら、病理的な心筋の石灰化に関わる細胞や分子機構は不明であった。心臓石灰化のマウスモデルと移植での細胞系列追跡実験により、著者らは心臓線維芽細胞が骨芽細胞様細胞へと分化し、心筋石灰化に直接的に関与することを明らかにした。また、ピロリン酸を産生する酵素である ENPP1 の発現が心筋の傷害によって心臓線維芽細胞で誘導され、ENPP1 を低分子化合物によって阻害することで、心臓の石灰化を有意に抑制できることが明らかになった。さらに、エチドロネートを石灰化抑制剤として投与することで異所性の心臓石灰化が完全に阻害され、傷害後の心臓機能を改善させた。以上から、これらの知見は異所性石灰化に関わる線維芽細胞の可塑性を明らかにし、治療法の開発におけるあらたな薬剤ターゲットとなることが期待される。