

Not to be missed!

～領域を越えて～

骨転移

脂質オステオクラストカインは乳がん骨転移を制御する

原題：Lipid Osteoclastokines Regulate Breast Cancer Bone Metastasis

著者：Krzyszinski JY, Schwaid AG, Cheng WY, Jin Z, Gallegos ZR, Saghatelian A, Wan Y.

雑誌：Endocrinology, doi: 10.1210/en.2016-1570. [Epub ahead of print]

ポイント！：がんの骨転移において、破骨細胞はがん細胞との悪循環を形成している。骨転移微小環境の形成に破骨細胞が重要な役割を担うことが明らかになっているにも関わらず、この微小環境形成に関するメカニズムには不明な点が残されていた。本論文で著者らは、破骨細胞分化前後の培養上清を用いたメタボローム解析によって、RANKL 刺激に伴いアラキドン酸 (AA) の分泌が上昇し、リゾホスファチジルコリン (LPC) の分泌が低下することを明らかにした。AA はがん骨転移促進性である一方、LPC は抑制性であり、この脂質性オステオクラストカインの変化は相乗的にがん細胞の増殖や遊走、生存、前転移性の遺伝子発現を促進することが示された。LPC と共に AA シグナルの阻害剤である BW-755C を投与することによって、マウスモデルにおける乳がん骨転移が抑制された。以上から、破骨細胞 - がん細胞間の悪循環に関わるメカニズムの新たなパラクリン作用が存在し、骨転移に対する新たな治療標的となりうることを示された。

オステオレクチン

Clec11a/ オステオレクチンは骨形成性増殖因子で成体骨格の維持を促進する

原題：Clec11a/osteolectin is an osteogenic growth factor that promotes the maintenance of the adult skeleton

著者：Yue R, Shen B, Morrison SJ. 雑誌：eLife, 5: e18782 (2016)

ポイント！：著者らが以前に報告した、骨髄細胞画分のマイクロアレイデータの再解析から、C型レクチン様ドメイン含有タンパク質である Clec11a が、血管内皮細胞や非分画細胞と比較して Scf-GFP⁺CD45⁺Ter119⁺CD31⁻のストローマ細胞 (90% 以上の細胞が LepR⁺) と、Col1a1-GFP⁺CD45⁺Ter119⁺CD31⁻の骨芽細胞で有意に高く発現していることを発見した。免疫染色によって、骨髄ストローマ細胞や骨芽細胞に加え、骨細胞や肥大軟骨細胞も Clec11a を発現・分泌していることが示された。CRISPR-Cas9 法によって作製した Clec11a 欠損マウスは発生段階では正常で、造血系細胞は正常であったが、成獣では長管骨・椎骨ともに有意な骨量低下が観察された。Clec11a 欠損マウスでは、加齢に伴う骨量減少や骨強度低下、骨折治癒の遅延が促進されており、Clec11a 欠損マウス由来の骨髄ストローマ細胞は骨芽細胞分化能が低下しており、*in vivo* でも有意な骨形成の低下をみとめた。さらに、リコンビナント Clec11a はマウス由来だけでなくヒト由来の骨髄ストローマ細胞による骨形成も促進し、*in vivo* でも骨粗鬆症モデルマウスの骨量増加に加え、ヒト骨髄ストローマ細胞をマウスに移植した部位での骨形成促進効果を示した。すなわち、Clec11a は間葉系前駆細胞から成熟骨芽細胞への分化を促進することで骨を維持していることが明らかになった。ただし、Clec11a 受容体は同定されておらず、どのようなシグナルを介して骨形成に影響を及ぼすのかは不明である。これらの事実から、著者らはこの因子をオステオレクチンと名付けた。

Not to be missed!

～領域を越えて～

Dmp1 -DTR

Dmp1 プロモーター誘導性ジフテリア毒素受容体トランスジーンの発現は多臓器での予想外の効果につながる

原題：Dmp1 Promoter-Driven Diphtheria Toxin Receptor Transgene Expression Directs Unforeseen Effects in Multiple Tissues

著者：Al-Jazzar A, Javaheri B, Prideaux M, Boyde A, Scudamore CL, Cherifi C, Hay E, Hopkinson M, Boyd M, Cohen-Solal M, Farquharson C, Pitsillides AA.

雑誌：Int. J. Mol. Sci. 2017, 18(1), 29; doi:10.3390/ijms18010029

ポイント！：近年、ジフテリアトキシン (DT) 投与によって骨細胞欠失を誘導するために Dmp1 プロモーター誘導性 DT 受容体 (DTR) トランスジーンをもつマウスが用いられており、それらのマウスから得られた結果を基に骨細胞の機能が同定されてきた。著者らは Dmp1-DTR Tg マウスにおける DT の影響の選択性を確認したところ、DT 誘導性骨細胞欠失が不完全である一方、広範な DTR の異所性発現や、多臓器における組織病理学的な DT 誘導性の異常が顕著に観察された。Tg マウスの多くの非骨格組織で、DT シグナル伝達の指標となる EF-2 の脱リン酸化が促進されたことから、DT 作用の直接的なオフターゲット効果である可能性が示唆された。さらに、Dmp1-DTR Tg マウスは野生型マウスと比べ、DT 投与によって非常に早期に各種健康状態スコアが悪化することも観察された。以上のデータから骨細胞欠失モデルの代替法を開発することが必要であり、これらの Tg マウスのみを用いて行われた実験から得られた結果には注意が必要であると考えられる。

咀嚼による機械的損傷は口腔粘膜において Th17 細胞を誘導する

原題：On-going Mechanical Damage from Mastication Drives Homeostatic Th17 Responses at the Oral Barrier

著者：Dutzan N, Abusleme L, Bridgeman H, Greenwell-Wild T, Zangerle-Murray T, Fife ME, Bouladoux N, Linley H, Brenchley L, Wemyss K, Calderon G, Hong BY, Break TJ, Bowdish DM, Lionakis MS, Jones SA, Trinchieri G, Diaz PI, Belkaid Y, Konkel JE, Moutsopoulos NM.

雑誌：Immunity, 46: 133-147 (2017)

口腔免疫

ポイント！：外部環境と自己を隔離する腸管や皮膚において、部位特異的な細菌叢により誘導される免疫系がバリアの恒常性維持に重要な働きを持つことが知られている。口腔粘膜は細菌や食餌性抗原、咀嚼による機械的刺激など日常的に様々な刺激に曝されているユニークな臓器であり、そのバリア機構の仕組みは不明な点が多い。著者らは高齢マウスの口腔粘膜は若齢マウスと比較して、Th17 細胞が多く存在していることを見出した。高齢マウスの口腔に存在する Th17 細胞は、細菌よりもむしろ機械的刺激で誘導されることが示され、口腔粘膜は咀嚼による物理的な刺激に応答したユニークなバリア機構を形成していることが示唆された。

Not to be missed!

～領域を越えて～

間葉系 幹細胞

成獣の骨髄多能性間葉系幹細胞、ストローマ細胞における局地的に制限された Hox の機能

原題：Regionally Restricted Hox Function in Adult Bone Marrow Multipotent Mesenchymal Stem/Stromal Cells
著者：Rux DR, Song JY, Swinehart IT, Pineault KM, Schlientz AJ, Trulik KG, Goldstein SA, Kozloff KM, Lucas D, Wellik DM. 雑誌：Dev. Cell, 39: 653–666 (2016)

ポイント！：Hox 遺伝子は体肢領域の決定づけに重要であり、位置的に異なる Hox 遺伝子が発現し部位特異的な構造を決定することはよく知られている。しかしながら、骨格の形態やパターンングに Hox 遺伝子機能がどのように働いているかについては不明な点も残る。研究チームが Hoxa11-GFP レポーターで遺伝子発現をトラックすると、Hoxa11 は成体においても発現が持続していることがわかった。この Hoxa11-EGFP を発現している細胞は、*in vivo* では PDGFR α ⁺CD51⁺LepR⁺ の細胞集団であり、骨折後の損傷部位で増殖していることを同定した。*in vitro* ではこの Hoxa11-EGFP を発現している細胞は骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞に分化できることを示し、間葉系幹細胞として機能することを示した。

Th17 分化

樹状細胞による IL-6 のトランスプレゼンテーションは病原性 T_H17 の準備刺激に必要とされる

原題：Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic T_H17 cells
著者：Heink S, Yogev N, Garbers C, Herwerth M, Aly L, Gasperi C, Husterer V, Croxford AL, Möller-Hackbarth K, Bartsch HS, Sotlar K, Krebs S, Regen T, Blum H, Hemmer B, Misgeld T, Wunderlich TF, Hidalgo J, Oukka M, Rose-John S, Schmidt-Suppran M, Waisman A, Korn T. 雑誌：Nat. Immunol., 18: 74-85 (2017)

ポイント！：IL-6 は Th17 細胞の分化に重要であるが、病原性 Th17 細胞分化における主たる IL-6 産生細胞は不明である。著者らは Sirp α 陽性樹状細胞が病原性 Th17 細胞の発生に重要であることを示した。Sirp α 陽性樹状細胞が IL-6 受容体 α 鎖 (IL-6R α) を使って、IL-6 を T 細胞にトランスプレゼンテーションをすることを明らかにした。周囲に存在する IL-6 は T 細胞中の転写因子 Foxp3 の発現誘導を抑制するのに十分ではあるが、T 細胞中の IFN- γ 発現の早期誘導と病原性 Th17 細胞の発生には樹状細胞の IL-6R α による T 細胞への IL-6 のトランスプレゼンテーションが必要であることを示した。これらの結果は Th17 細胞が介する自己免疫疾患の治療方法に新たな方向性を提示する。

再生

創傷治癒の時の筋線維芽細胞からの脂肪細胞の再生

原題：Regeneration of fat cells from myofibroblasts during wound healing
著者：Plikus MV, Guerrero-Juarez CF, Ito M, Li YR, Dedhia PH, Zheng Y, Shao M, Gay DL, Ramos R, His TC, Oh JW, Wang X, Ramirez A, Konopelski SE, Elzein A, Wang A, Supapannachart RJ, Lee HL, Lim CH, Nace A, Guo A, Treffeisen E, Andl T, Ramirez RN, Murad R, Offermanns S, Metzger D, Chambon P, Widgerow AD, Tuan TL, Mortazavi A, Gupta RK, Hamilton BA, Millar SE, Seale P, Pear WS, Lazar MA, Cotsarelis G.
雑誌：Science, doi: 10.1126/science.aai8792 (2017)

ポイント！：1つの細胞系列のリプログラミングを介した他の細胞への再生というのは魚類や両生類においては報告があるが、哺乳類では観察されていない。今回、研究チームはマウスの創傷治癒の時に、既に分化を終えた筋線維芽細胞から脂肪細胞へと再生することを発見した。筋線維芽細胞のリプログラミングには毛胞が必要であり、毛胞細胞が BMP シグナルを引き起こすことで発生過程に発現する脂肪細胞の転写因子の活性化を引き起こすことを見出した。創傷筋線維芽細胞が系列の全く異なる脂肪細胞に分化できるというこの結果は、組織の創傷治癒において、瘢痕組織形成よりもむしろ筋線維芽細胞を脂肪細胞へと変換する経路を活性化することで創傷後の皮下脂肪組織再生を操作できる可能性を示した。