

# Not to be missed!

～領域を越えて～

食欲

## 骨由来 Lipocalin2 による MC4R 依存的食欲抑制

原題：MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2

著者：Ioanna Mosialou, Steven Shikhel, Jian-Min Liu, Antonio Maurizi, Na Luo, Zhenyan He, Yiru Huang, Haihong Zong, Richard A. Friedman, Jonathan Barasch, Patricia Lanzano, Liyong Deng, Rudolph L. Leibel, Mishaela Rubin, Thomas Nicholas, Wendy Chung, Lori M. Zeltser, Kevin W. Williams, Jeffrey E. Pessin and Stavroula Kousteni

雑誌：Nature, 543, 385–390 (2017)

**ポイント！**：骨が FGF23 やオステオカルシンを産生する内分泌器官であることが近年明らかにされている。著者らが以前報告した骨芽細胞特異的 Foxo1 欠損マウスでのエネルギー代謝改善における、オステオカルシン以外の原因を調べるため、頭蓋冠由来骨芽細胞のマイクロアレイ解析が行われた。著者らは Foxo1 欠損細胞で発現上昇した分泌型タンパク質のうち、肥満との関連性が報告されている Lipocalin2 (LCN2) に着目した。LCN2 は主に脂肪組織が分泌すると考えられていたが、著者らの解析から骨における LCN2 の発現が最も高く、白色脂肪組織よりも 10 倍程度高い発現を示すことが明らかになった。さらに、脂肪細胞特異的 LCN2 欠損マウスを作製しても特に影響はみられなかったが、骨芽細胞特異的 LCN2 欠損マウスでは食欲が増進し、耐糖能やインスリン感受性が悪化した。骨芽細胞由来の LCN2 の血中量は絶食後の再摂食 1～3 時間後に上昇し、またそれに同調して食餌量は食餌 1～3 時間後に抑制されることも示された。次に食欲に影響を及ぼす視床下部でのシグナル伝達分子のうち、Melanocortin4 受容体 (MC4R) シグナルの下流分子だけが骨芽細胞特異的 LCN2 欠損マウスや LCN2 を投与した野生型マウスで変化していたこと、生理的濃度のビオチン化 LCN2 を LCN2 欠損マウス脳室内に投与すると、MC4R を発現する室傍核と腹内側核の神経細胞に結合したこと等の様々な結果から、LCN2 が血液脳関門を通過し、視床下部の MC4R と結合して MC4R 依存的な食欲抑制経路を活性化することが証明された。また、LCN2 は MC1R や MC3R 受容体にも結合した。以上の結果から、LCN2 が MC4R 依存的に食欲を抑制する骨由来ホルモンであり、食欲制御が骨の内分泌機能の 1 つであることが証明され、LCN2 が肥満やインスリン抵抗性を制御するための新たなツールとなることが期待される。また、これまでに LCN2 欠損マウスでは食欲に変化がみられないという報告が 2 報存在することから、ヒトでの解析を含めたさらなる詳細な検討が必要であると考えられる。

# Not to be missed!

～領域を越えて～

## 骨転移

### ROR1-HER3- $\rightarrow$ lncRNA シグナルは Hippo-YAP 経路を制御して骨転移を促進する

原題：A ROR1-HER3-lncRNA signalling axis modulates the Hippo-YAP pathway to regulate bone metastasis

著者：Chunlai Li, Shouyu Wang, Zhen Xing, Aifu Lin, Ke Liang, Jian Song, Qingsong Hu, Jun Yao, Zhongyuan Chen, Peter K. Park, David H. Hawke, Jianwei Zhou, Yan Zhou, Shuxing Zhang, Han Liang, Mien-Chie Hung, Gary E. Gallick, Leng Han, Chunru Lin and Liuqing Yang

雑誌：Nat Cell Biol, 19, 106-119 (2017)

**ポイント！**：ROR1 は多様ながん細胞で高く発現することが報告されている。著者らはデータベースから、ROR1 発現がトリプルネガティブ乳がん細胞 (TNBC) で有意に高く発現し、患者の予後不良と相関することを見出した。さらに、CRISPR-Cas9 法によって作製した ROR1 欠損細胞を用いると、がん細胞誘導性の破骨細胞分化や骨転移が抑制された。質量分析法により ROR1 と相互作用する分子として HER3 を同定することに成功し、リガンドである NRG1 に応答して ROR1 と HER3 がヘテロダイマーを形成することで HER3 の 1307 番目のチロシンリン酸化が誘導されることが証明された。著者らはさらに ROR1-HER3 のがん細胞における詳細なシグナル伝達機構を調べた。ROR1 欠損細胞における遺伝子発現を調べたところ、YAP1 標的遺伝子の大多数の発現が抑制されていたことから、Hippo-YAP 経路の活性化が ROR1-HER3 ヘテロダイマーの重要な下流シグナルであることが示唆された。著者らは質量分析法を駆使し、HER3 のチロシン 1307 リン酸化が BCAR3 によって認識され、さらにアダプタータンパク質の LLGL2 がリクルートされることで ROR1 によってリン酸化されることや、ROR1 と LLGL2 に相互作用する分子として 59 番目のリジンがジメチル化された MST1 と RNA 結合性メチルトランスフェラーゼである NSUN6 が同定された。さらに、RNAi ライブラリを用いたスクリーニングによって長鎖ノンコーディング RNA である MAYA がリン酸化 LLGL2 と NSUN6 の両者に結合して巨大な RNA タンパク質複合体形成を担うことが明らかにされた。すなわち、NRG1 は ROR1 と HER3 のヘテロダイマー化を促進してチロシン 1307 のリン酸化を誘導し、それにより BCAR3-LLGL2-MAYA-NSUN6 複合体が形成され、MST1 を 59 番目のリジンジメチル化によって不活性化し、そのターゲットである LAT1/2 も阻害され、YAP が安定化することで CTGF などの YAP 標的遺伝子発現が活性化され、破骨細胞分化や骨転移が促進されることが証明された。さらに、HER3 チロシン 1307 のリン酸化状態、ROR1 発現、HER3 のリン酸化チロシン 1307、MAYA 発現が臨床転帰不良などと相関することから、がん細胞特異的な ROR1-HER3 と Hippo-YAP 経路の連携機構が証明され、骨転移などに対する重要な治療標的であることが示唆された。

# Not to be missed!

～領域を越えて～

## 血管内皮細胞

### 細胞-細胞外マトリクス間のシグナルは発生期の骨形成において 骨の血管内皮細胞分化を決定する

原題：Cell-matrix signals specify bone endothelial cells during developmental osteogenesis

著者：Urs H. Langen, Mara E. Pitulescu, Jung Mo Kim, Rocio Enriquez-Gasca, Kishor K. Sivaraj, Anjali P. Kusumbe, Amit Singh, Jacopo Di Russo, M. Gabriele Bixel, Bin Zhou, Lydia Sorokin, Juan M. Vaquerizas and Ralf H. Adams

雑誌：Nat Cell Biol 19, 189-201 (2017)

**ポイント！**：骨の血管は骨形成を制御し、局所ニッチ環境を形成することで造血を支持する。著者らは最近、CD31<sup>hi</sup>Emcn<sup>hi</sup>のH型毛細血管が、成体マウスにおいて造血と骨形成を同調して制御することを報告したが、発生期の骨における血管内皮細胞ポピュレーションについては不明であった。本報告で、著者らは胎生期と生後早期の長管骨ではCD31<sup>hi</sup>Emcn<sup>hi</sup>のポピュレーションが2つに分かれており、H型以外にもE型と命名した特殊な血管内皮細胞サブタイプが含まれることを見出した。さらに、これらのE型血管はH型よりもBMP発現を強く発現することなどによりOsterix<sup>+</sup>細胞と近接して骨芽細胞系列細胞を支持することや、E型血管内皮細胞特異的Cre発現マウスとして*Apln-CreER*マウスを用いた解析でE型から他の血管内皮細胞ポピュレーションが分化することが示唆された。さらに、それぞれのポピュレーションにおけるRNA-seqデータのパスウェイ解析から、L型血管内皮細胞と比較してE型やH型では細胞外マトリクス、基底膜、細胞接着因子などに関わる遺伝子が高く発現しており、骨内血管内皮細胞の分化と機能的特性を発揮するために、細胞外マトリクスとの相互作用によるシグナル伝達が必要であることが示唆された。実際に、血管内皮細胞特異的β1インテグリン欠損マウスでは、血管内皮細胞分化-や生後の骨成長に異常をきたし、この表現型は血管内皮細胞特異的ラミニンα5欠損マウスで一部再現されることも示された。これらの結果から、ヒトの先天性疾患や他の疾患での骨マトリクスの変化が血管系に変化を及ぼす影響も考慮されるべきであると考えられる。

## 動脈硬化

### マウスにおいてTET2欠損に関連したクローン性造血は動脈硬化発症を促進する

原題：Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice

著者：José J. Fuster, Susan MacLauchlan, María A. Zuriaga, Maya N. Polackal, Allison C. Ostriker, Raja Chakraborty, Chia-Ling Wu, Soichi Sano, Sujatha Muralidharan, Cristina Rius, Jacqueline Vuong, Sophia Jacob, Varsha Muralidhar, Avril A. B. Robertson, Matthew A. Cooper, Vicente Andrés, Karen K. Hirschi, Kathleen A. Martin and Kenneth Walsh

雑誌：Science, 355: 842-847 (2017)

**ポイント！**：近年の研究により、ヒトにおける高齢者の血球系細胞にエピジェネティック調節に関連する遺伝子の突然変異を有することが示されている。増殖系組織におけるこれら加齢と関連した体細胞突然変異は、変異した細胞のクローン性増殖をもたらすことで、白血病や心血管疾患のリスクを上昇させると考えられている。著者らは、これらエピジェネティック調節関連酵素の一つ、Ten-eleven translocation 2 (Tet2) がアテローム性動脈硬化発症に影響するかを確かめた。本発明者らは、アテローム性動脈硬化症になりやすい低密度リポタンパク質受容体欠損マウスにおけるTet2突然変異細胞の影響を研究した。Tet2欠損骨髄細胞を移植したマウスにおいて、アテローム性動脈硬化症が悪化することを見出した。TET2欠損マクロファージは、NLRP3インフラマソームを介したIL-1β分泌が増加していた。これらの結果は、加齢により増加すると考えられている血液細胞中の体細胞性TET2変異が、アテローム性動脈硬化症の原因となるという仮説を裏付けるものである。

# Not to be missed!

～領域を越えて～

## 造血幹細胞 ニッチ

### 血管周囲造血幹細胞ニッチの異なるサイトカインの寄与

原題：Differential cytokine contributions of perivascular haematopoietic stem cell niches

著者：Noboru Asada, Yuya Kunisaki, Halley Pierce, Zichen Wang, Nicolas F. Fernandez, Alexander Birbrair, Avi Ma'ayan and Paul S. Frenette

雑誌：Nat. Cell. Biol., 19: 214–223 (2017)

**ポイント！**：骨髄の細動脈および類洞周囲は、神経/グリア抗原 2 (NG2) およびレプチン受容体 (LepR) を発現するストローマ細胞を伴い、造血幹細胞の静止および増殖を調節する特殊なニッチを構成する。しかし、ニッチ細胞が HSC 機能を調節する方法は未知のままである。筆者達は、HSC 機能を調節するサイトカインの作用は細胞産生源に依存することを示した。nestin-GFP によりラベルされた血管周囲細胞からの chemokine (C-X-C motif) ligand 12 (CXCL12) または Stem cell factor (Scf) の欠損は、骨髄造血幹細胞を枯渇させた。細動脈の NG2<sup>+</sup> 細胞からの選択的 Cxcl12 欠失は HSC 減少を引き起こしたが、類洞 LepR<sup>+</sup> 細胞から産生される CXCL12 を欠損させても HSC を枯渇させなかった。一方、LepR<sup>+</sup> 細胞中の Scf の欠損は BM HSC 数の減少をもたらしたものの、NG2<sup>+</sup> 細胞からの Scf 欠損は BM HSC に影響を与えなかった。これらの結果は、今まで分離することが複雑であった別個の血管ニッチにおける脈管周囲細胞由来のそれぞれのサイトカインの HSC 維持に対する寄与を示した。

## オステオ ポンチン

### オステオポンチンは造血幹細胞の加齢関連性表現型を減弱させる

原題：Osteopontin attenuates aging-associated phenotypes of hematopoietic stem cells

著者：Novella Guidi, Mehmet Sacma, Ludger Ständker, Karin Soller, Gina Marka, Karina Eiwien, Johannes M. Weiss, Frank Kirchhoff, Tanja Weil, Jose A. Cancelas, Maria Carolina Florian and Hartmut Geiger

雑誌：EMBO J. pii: e201694969. doi: 10.15252/emboj.201694969 (2017)

**ポイント！**：老化は造血幹細胞 (HSC) のミエロイド系統への偏りや、再構成能の低下を含む機能および構造の変化を受ける。HSC の老化は細胞内因性のメカニズムの寄与が知られているが、加齢に伴う骨髄ニッチの変化が HSC 老化を調節するかどうかはほとんど知られていない。著者らは老齢マウスの骨髄におけるオステオポンチン (OPN) の発現が減少することを見出した。若年造血幹細胞を OPN ノックアウトニッチへ移入すると、生着の低下、長期 HSC 頻度の増加、および幹細胞極性が減弱した。一方、老化した HSC をトロンビン切断 OPN に曝すと、生着の増加、HSC 頻度の減少、幹細胞の極性の増加、および末梢血におけるリンパ球および骨髄細胞のバランスの回復が観察された。これらの結果は、HSC 老化に対する間質由来 OPN の減少に対する重要な役割を示唆し、トロンビン切断 OPN が老化に関連する HSC 表現型の新しいニッチファクターであることを示唆する。