

Not to be missed!

～領域を越えて～

ジカ ウイルス

ジカウイルス感染は頭部神経堤細胞のサイトカイン産生を誘導し、 神経発生に悪影響を及ぼす

原題：Zika Virus Infection Induces Cranial Neural Crest Cells to Produce Cytokines at Levels Detrimental for Neurogenesis

著者：Nicholas L. Bayless, Rachel S. Greenberg, Tomek Swigut, Joanna Wysocka, and Catherine A. Blish

雑誌：Cell Host & Microbe, 20: 423–428 (2016)

ポイント！：妊娠中のジカウイルス感染によってウイルスが母体から胎児に移行し、小頭症リスクが大幅に高まる。これまで、神経前駆細胞へのジカウイルス感染の影響は調べられてきたが、その他の細胞への感染の影響は不明であった。頭部神経堤細胞は頭部・顔面の骨芽細胞の主な前駆細胞であり、発生段階の脳へパラクライン的な影響を及ぼす。著者らはジカウイルスが頭部神経堤細胞に直接感染し、それにより様々な液性因子、特に LIF や VEGF を大量に分泌させ、ジカウイルスに感染した頭部神経堤細胞とニューロスフェアとの共存培養において細胞死と異常な分化を引き起こすことを証明した。すなわち、ジカウイルスに感染した頭部神経堤細胞が、発生段階の頭部・顔面と脳のためのシグナル伝達クロストークを介して、ジカウイルス感染に関連した胎児期障害に関与していることを示唆している。

CRISPR /Cas9 法

CRISPR/Cas9 法によって作製されたオステオカルシン欠損ラットモデル では海綿骨量と力学的強度が上昇する

原題：Increased Trabecular Bone and Improved Biomechanics in an Osteocalcin Null Rat Model Created by CRISPR/Cas9 Technology

著者：Laura J. Lambert, Anil K. Challa, Aidi Niu, Lihua Zhou, Janusz Tucholski, Maria S. Johnson, Tim R. Nagy, Alan W. Eberhardt, Patrick N. Estep, Robert A. Kesterson, and Jayleen M. Grams

雑誌：Disease Models & Mechanisms, 9: 1169–1179 (2016)

ポイント！：オステオカルシンは骨芽細胞で特異的に発現し、オステオカルシン欠損マウスの研究から、骨における機能だけでなく、ホルモンとして糖代謝、雄の生殖能、脳機能に関わることが示唆されてきた。しかしながら、ヒトとラットではオステオカルシン遺伝子は1つしか存在しない一方、マウスではオステオカルシン遺伝子クラスター内に3つの重複遺伝子を有するなど、マウスとヒトのオステオカルシンはゲノムレベル・タンパク質レベルで少なからず異なっており、オステオカルシン欠損マウスで得られた知見から、ヒトにおける機能を推測することに慎重な議論が必要であった。

著者らは CRISPR/Cas9 法によってオステオカルシン欠損ラットを作製し、解析したところ、海綿骨に関してはマウスと同様の表現型を呈し、力学的強度の向上をみとめたが、皮質骨には変化がみられなかった。さらに、耐糖能やインスリン抵抗性は有意な差が確認されたが、体重や体組成は正常であった。以上から、本報告で新たに作製したオステオカルシン完全欠損ラットモデルによって、よりヒトに近いオステオカルシンの機能的解析が可能となった。

ミエローマ

チミジンホスホリラーゼはミエローマにおいて骨吸収と骨形成に複雑な影響を及ぼす

原題 : Thymidine phosphorylase exerts complex effects on bone resorption and formation in myeloma

著者 : Huan Liu, Zhiqiang Liu, Juan Du, Jin He, Pei Lin, Behrang Amini, Michael W. Starbuck, Nora Novane, Jatin J. Shah, Richard E. Davis, Jian Hou, Robert F. Gagel, and Jing Yang

雑誌 : Science Translational Medicine, 8: 353ra113 (2016)

ポイント! : 多発性骨髄腫では骨破壊性病変と同時に起こる骨形成の低下から、骨痛と骨折を引き起こす。著者らは骨髄腫細胞が高発現するチミジンホスホリラーゼ (TP、チミジンをチミンと 2-デオキシ-D-リボース (2DDR) に分解する) の骨への影響を調べたところ、TP の発現と骨病変数が正の相関を示し、骨髄腫細胞での TP 発現を低下させると骨吸収が低下し、骨形成が回復した。2DDR は骨芽細胞においては $\alpha^5\beta_1$ 、および $\alpha_v\beta_3$ インテグリンと、破骨細胞においては $\alpha_v\beta_3$ インテグリンと結合し、その下流で PI3K/Akt シグナルを活性化することで、DNMT3A 発現を上昇させ、RUNX2、Osterix、IRF8 プロモーター領域の CpG アイランドにおけるメチル化を亢進させ、骨芽細胞分化・骨形成を抑制する一方、破骨細胞分化に対しては NFATc1 発現上昇を介して促進することが明らかにされた。以上から、TP を標的とすることで患者での骨代謝異常を正常化できる可能性が示唆された。

造血幹細胞 ニッチ

間葉系の炎症は造血幹細胞の遺伝毒性のストレスを促進させ、ヒトの白血病において疾患進行を予測する

原題 : Mesenchymal Inflammation Drives Genotoxic Stress in Hematopoietic Stem Cells and Predicts Disease Evolution in Human Pre-leukemia

著者 : Noemi A. Zambetti, Zhen Ping, Si Chen, Keane J.G. Kenswil, Maria A. Mylona, Mathijs A. Sanders, Remco M. Hoogenboezem, Eric M.J. Bindels, Maria N. Adisty, Paulina M.H. Van Strien, Cindy S. van der Leije, Theresia M. Westers, Eline M.P. Cremers, Chiara Milanese, Pier G. Mastroberardino, Johannes P.T.M. van Leeuwen, Bram C.J. van der Eerden, Ivo P. Touw, Taco W. Kuijpers, Roland Kanaar, Arjan A. van de Loosdrecht, Thomas Vogl, and Marc H.G.P. Raaijmakers

雑誌 : Cell Stem Cell 19: 1–15 (2016)

ポイント! : 間葉系ニッチ細胞は血球系の組織損傷や悪性形質転換を誘導する可能性があるが、そのメカニズムは明らかにされていない。今回、前白血病を呈する Shwachman-Diamond syndrome (SDS) モデルマウスを用いてこの可能性を検証した。SDS モデルマウスはリボソーム生成に関与する *SBDS* 遺伝子が原因である事が知られている。筆者達は間葉系細胞特異的に *Sbds* 遺伝子を欠失したマウスを解析した。このマウスでは SDS の表現型である造血幹細胞においてミトコンドリア障害、酸化ストレス、DNA ダメージの蓄積が観察された。これには間葉系細胞からの細胞内 damage-associated molecular pattern (DAMP)、S100A8 と S100A9 を介したシグナルが促進していることを明らかにした。加えて、間葉系細胞の S100A8 および S100A9 発現が白血病進行と骨髄異形成症における無増悪生存期間が関連していることも示唆された。骨髄環境の摂動がヒトの白血病誘導する可能性を示す興味深い報告である。

破骨細胞

破骨細胞は多発性骨髄腫において、免疫抑制微小環境を促進する。治療可能性の提唱

原題：Osteoclasts promote immune suppressive microenvironment in multiple myeloma: therapeutic implication.

著者：Gang An, Chirag Acharya, Xiaoyan Feng, Kenneth Wen, Mike Zhong, Li Zhang, Nikhil C. Munshi,

Lugui Qiu, Yu-Tzu Tai, and Kenneth C. Anderson 雑誌：Blood 128: 1590-1603 (2016)

ポイント！：破骨細胞の数と活性化はミエローマ細胞によって強く促進され、多発性骨髄腫患者の深刻な骨病変へ繋がる。この報告では、破骨細胞が CD4+、CD8+ T 細胞の増殖を抑制することで T 細胞を介した細胞障害から多発性骨髄腫細胞を保護していることを示した。免疫チェックポイントである PD-L1 やガレクチン 9 および、T 細胞の代謝調節因子である IDO や、CD38 の発現は破骨細胞分化に伴い上昇している事がわかった。破骨細胞はがん細胞を誘導できるような免疫抑制状態の微小環境を形成する可能性が提唱された。

脈管構造

骨格系の内皮上の I 型コラーゲンの蓄積は、骨形態調節における血管の新しい役割を示す

原題：Deposition of collagen type I onto skeletal endothelium reveals a new role for blood vessels in regulating bone morphology

著者：Adi Ben Shoham, Chagai Rot, Tomer Stern, Sharon Krief, Anat Akiva, Tali Dadosh, Helena Sabany, Yinhui Lu,

Karl E. Kadler and Elazar Zelzer 雑誌：Development 12 Sep 2016 DOI: 10.1242/dev.139253

ポイント！：血管は様々な器官の形態に関与している。脈管構造は軟骨内骨化にも重要な事が知られているが、その詳細については不明な点が残る。今回、発生段階の骨に存在する内皮は基底膜を欠いており、この内皮の周囲は、骨芽細胞が産生する事で知られる I 型コラーゲンで覆われていることが報告された。I 型コラーゲンは類骨の主成分であり、類骨出現後にはその場に石灰化骨が誘導される。骨芽細胞において Vegf を過剰発現させると異常な骨形態が誘導された。以上から、発生段階の骨中の内皮細胞は独特であり、血管のパターニングは骨の形態決定に重要である事が示された。

破骨細胞

破骨細胞活性化に関連する pH 変化量のリアルタイム生体内イメージング

原題：Real-time intravital imaging of pH variation associated with osteoclast activity

著者：Hiroki Maeda, Toshiyuki Kowada, Junichi Kikuta, Masayuki Furuya, Mai Shirazaki, Shin Mizukami,

Masaru Ishii, and Kazuya Kikuchi 雑誌：Nat. Chem. Biol. 12: 579-585 (2016)

ポイント！：二光子励起顕微鏡による生体内イメージングは細胞機能を可視化する為に広く使用されている。しかしながら、多くの細胞イメージングで使用されている低分子プローブは、ターゲット細胞への輸送や、物理化学特性が相応しくないという課題もあるため、単純に応用できるとは限らない。筆者らは骨特異的にターゲットするビスホスホネート基を付加した pH 感受性プローブ、pHocas を開発し、生体内での破骨細胞の活性化を観察する技術を報告した。生体での破骨細胞活性化の定量を可能にする細胞のレポーターとしての蛍光タンパク質を伴う合理的にデザインされた低分子プローブとその in vivo 機能のタイムラプスイメージングの組み合わせにより、細胞の変形と膜変動の変化が連動することが明らかとなった。このリアルタイムイメージングの進歩により、in vivo での破骨細胞の機能解明に大きな前進をもたらすことが期待される。