

Not to be missed!

～領域を越えて～

骨髄微 小環境

T細胞性急性リンパ性白血病は骨髄微小環境と動的に相互作用する

原題：T-cell acute leukaemia exhibits dynamic interactions with bone marrow microenvironments
著者：Hawkins ED, Duarte D, Akinduro O, Khorshed RA, Passaro D, Nowicka M, Straszowski L, Scott MK, Rothery S, Ruivo N, Foster K, Waibel M, Johnstone RW, Harrison SJ, Westerman DA, Quach H, Gribben J, Robinson MD, Purton LE, Bonnet D, Lo Celso C. 雑誌：Nature, 538: 518–522 (2016)

ポイント！：がん細胞と周囲の微小環境との相互作用ががんの進行や化学療法抵抗性、再発などに関与することが知られており、特定のがんストローマ細胞系列や、それらの相互作用を標的とした新たな治療法が探索されている。本論文で、著者らはヒト T細胞性急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL) のマウスモデルにおける骨髄内での疾患進行、化学療法抵抗性の獲得に至る過程において、生体イメージングを駆使し、組織全体から 1 細胞レベルに渡って経時的に解析したところ、T-ALL 細胞が骨髄全体に遊走し、進行や化学療法への抵抗性を獲得する過程において骨髄内の特定の微小環境に依存しないことを明らかにした。この挙動は、最も早期の骨髄への生着から化学療法への応答・抵抗性獲得に渡るがん進行の全期で維持されていた。一方、T-ALL 細胞は急速で選択的な髄腔内のリモデリングを誘導し、Nestin-GFP⁺ 細胞や血管が維持されているにも関わらず、Col2.3-GFP⁺ 骨芽細胞の完全な欠失を引き起こした。この現象はヒト T-ALL 由来サンプルにおいても観察された。今後の治療法の開発において、T-ALL 細胞の侵襲と化学療法抵抗性に対抗するため、特定の骨髄ストローマを標的とするのではなく、がん細胞の遊走と周囲の微小環境との無差別な相互作用を標的とすべきであるということが明らかになった。

PTH

SIK は骨細胞の PTH への応答を制御する

原題：SIKs control osteocyte responses to parathyroid hormone
著者：Wein MN, Liang Y, Goransson O, Sundberg TB, Wang J, Williams EA, O'Meara MJ, Govea N, Beqo B, Nishimori S, Nagano K, Brooks DJ, Martins JS, Corbin B, Anselmo A, Sadreyev R, Wu JY, Sakamoto K, Foretz M, Xavier RJ, Baron R, Boussein ML, Gardella TJ, Divieti-Pajevic P, Gray NS, Kronenberg HM.
雑誌：Nat Commun, 7: 13176 (2016)

ポイント！：PTH は骨細胞上の受容体を介して骨形成と骨吸収を調節する。本論文で、著者らは PTH による *Sost* 発現抑制において HDAC4 と HDAC5 を必要とし、PTH による *Tnfrsf11* の発現上昇に CRTC2 を必要とすることを見出した。また、PTH シグナル非存在下では SIK (Salt inducible kinase) が HDAC4/5 や CRTC2 をリン酸化することで細胞質に留め、一方 PTH 存在下では PKA シグナルによって SIK がリン酸化されることで抑制され、HDAC4/5 と CRTC2 のリン酸化が低下することによって核内移行することも発見した。さらに、著者らは既知の低分子 SIK 阻害剤の特異性を高め、*in vivo* で使用できる類縁体を探索し、新規の低分子 SIK 阻害剤を複数同定した。これらの阻害剤で刺激すると、PTH 刺激と同様に HDAC4/5 や CRTC2 の核内移行を促進し、*Sost* 発現抑制と *Tnfrsf11* 発現上昇が観察された。これらの低分子 SIK 阻害剤のうち、*in vivo* での使用に最も適した YKL-05-099 を 1 日 1 回、2 週間腹腔内投与すると骨形成と骨量が上昇することが明らかになった。一方、YKL-05-099 投与により *Tnfrsf11* 発現が上昇するにも関わらず、骨吸収は抑制されていたが、これは YKL-05-099 が M-CSFR や Src に対しても抑制効果を有することが原因であると考えられた。すなわち、骨細胞の PTH シグナルにおける主要な経路に SIK 抑制が関わっており、低分子 SIK 阻害剤は PTH の骨格系への効果と類似の作用を発揮することによる治療効果が期待できることが示された。

骨 リモデリング

GDF11 は破骨細胞分化を刺激し、骨芽細胞分化を抑制することで骨量を低下させる

原題：GDF11 decreases bone mass by stimulating osteoclastogenesis and inhibiting osteoblast differentiation

著者：Liu W, Zhou L, Zhou C, Zhang S, Jing J, Xie L, Sun N, Duan X, Jing W, Liang X, Zhao H, Ye L, Chen Q,

Yuan Q. 雑誌：Nat Commun, 7: 12794 (2016)

ポイント！：GDF11 は TGF- β スーパーファミリーに属する液性因子である。Gdf11 の欠失は骨格系における前後軸パターン形成の異常をきたすことが知られていたが、骨リモデリングにおける役割は不明であった。本論文で著者らはリコンビナント GDF11 を毎日、6 週間腹腔内投与することによって、若齢・老齢マウスのどちらにおいても骨吸収促進・骨形成抑制を伴う骨量減少を引き起こすことを発見した。GDF11 は Smad2/3 のリン酸化を介して骨芽細胞分化を抑制すると同時に、Smad2/3 と c-Fos 依存的な NFATc1 発現誘導を介して破骨細胞分化を促進することが示された。さらに、リコンビナント GDF11 の投与はマウスにおける骨再生を遅延させ、一方で抗 GDF11 抗体の投与は卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける骨量減少を抑制し、加齢に伴う骨量減少を改善することも示された。以上のデータから、GDF11 は新たな骨リモデリングの制御因子であり、骨粗鬆症の新たな治療標的となりうることを示唆している。

PPAR γ

PPAR γ は薬理的な破骨細胞分化を制御するが生理的・病理学的な破骨細胞分化には関わらない

原題：PPAR- γ regulates pharmacological but not physiological or pathological osteoclast formation

著者：Zou W, Rohatgi N, Chen TH, Schilling J, Abu-Amer Y, Teitelbaum SL.

雑誌：Nat Med, 22: 1203–1205 (2016)

ポイント！：PPAR γ を活性化するチアゾリジン系薬剤 (TZD) はインスリン抵抗性改善薬であるが、TZD の長期使用は骨折リスクを高めることが知られている。以前の報告 (Wan *et al.*, Nat Med, 13: 1496–1503 (2007)) で、PPAR γ は生理的な破骨細胞分化に関わり、TZD による破骨細胞分化の上昇が TZD による骨折促進効果に関連することが示されていた。しかし、この論文では Tie2-Cre を用いて Pparg を欠損させており、血管内皮細胞などでも Pparg が欠損してしまうため、著者らは同じ表現型が、より特異的な Cre を用いた場合でも出現するかどうかを調べた。Pparg^{fl/fl} マウスと、LysM-Cre、RANK-Cre、Vav1-Cre マウスをそれぞれ交配し解析したところ、PPAR γ 発現はほぼ完全に欠損しているにも関わらず、いずれのマウスにおいても骨量や破骨細胞に変化は見られなかった。さらに、以前の報告を確認するため、同じ Tie2-Cre マウスを Jackson と Wan さんからそれぞれ取得し、Pparg^{fl/fl} マウスと交配したが、それでも骨量や破骨細胞に表現型は見いだせなかった。また、PPAR γ による破骨細胞分化促進能に関わると考えられていた c-Fos やその下流の NFATc1 の発現も、PPAR γ 欠損細胞において変化が観察されなかった。以上から、著者らは PPAR γ は生理的・病理学的な破骨細胞分化には重要ではないと結論づけている。一方で、LysM-Cre を用いた PPAR γ 欠損マウスにおいて、通常野生型マウスでみられる TZD による Ctsk 発現上昇が観察されなかったことから、TZD による骨吸収上昇には重要であり、ミエロイド系細胞における PPAR γ が TZD による骨折リスク上昇に寄与していることが示唆された。

一方、Wan らは Zou らによる懸念に対し、培養条件やマウスの遺伝的バックグラウンドの僅かな違いが結果の違いを生み出した可能性や、2つの研究の9年間の時間的な隔たりが内因性の遺伝的変化を生み出した可能性を指摘している。

今後、より詳細な、そしてより慎重な生理的・病理学的・薬理的な破骨細胞分化における PPAR γ の機能解析が必要であると考えられる。

骨髄 環境

幹細胞微小環境における Ptpn11 活性化変異の白血病誘発効果

原題：Leukaemogenic effects of Ptpn11 activating mutations in the stem cell microenvironment

著者：Dong L, Yu WM, Zheng H, Loh ML, Bunting ST, Pauly M, Huang G, Zhou M, Broxmeyer HE, Scadden DT, Qu CK. 雑誌：Nature, 539: 304-308 (2016)

ポイント！：ヌーナン症候群はリンパ異形成や骨格異常、精神遅滞をもつ先天奇形症候群である。その原因遺伝子の一つに、タンパク質チロシンフォスファターゼ SHP2 (PTPN11) が報告されており、ヌーナン症候群の患者の半数近くに検出される変異である。これまでの報告では Ptpn11 変異が細胞自立的なメカニズムを介して小児骨髄増殖性新生物を誘導する事が示されている。しかしながら、骨髄環境構成要素の Ptpn11 変異の影響は検討されていなかった。筆者達は PTPN11 を Nestin 陽性細胞、間葉系幹細胞、レプチン受容体陽性細胞、骨芽細胞前駆細胞で欠損させるとリンパ異形成が生じることを見出した。間葉系細胞での *Ptpn11* の変異は炎症性ケモカイン CCL3 の産生を上昇させ、単球の割合を上昇させた。また、CCL3 アゴニスト投与は効果的に *Ptpn11* 変異により誘発された骨髄環境変化による骨髄増殖性新生物の発生を抑制することができた。今回の結果は骨髄環境側の *Ptpn11* 変異が白血病発生に寄与すること、また、CCL3 がヌーナン症候群の白血病進行を調節し、幹細胞移植改善のための治療ターゲットになりうる可能性を提案した。

骨髄 ストローマ 細胞

急性骨髄性白血病患者由来の骨髄間葉系幹細胞の分子変化

原題：Molecular alterations in bone marrow mesenchymal stromal cells derived from acute myeloid leukemia patients

著者：von der Heide EK, Neumann M, Vosberg S, James AR, Schroeder MP, Sanchez JO, Isaakidis K, Schlee C, Luther M, Jöhrens K, Anagnostopoulos I, Mochmann LH, Nowak D, Hofmann WK, Greif PA, Baldus CD. 雑誌：Leukemia 2016 Nov 11. doi: 10.1038/leu.2016.324.

ポイント！：ヒトの急性骨髄性白血病の発生原因における骨髄間葉系ストローマ細胞の寄与は不明な点が多い。研究チームはストローマ細胞による影響を調べるため、急性骨髄性白血病患者の遺伝学的解析、転写解析、エピジェネティック解析を行なった。21人の患者から得られた骨髄ストローマサンプルの全エクソームシーケンシングを行なったところ、遺伝学的変化を見出した。細胞骨格に重要なタンパク質、プレクチンをコードする *PLEC* 遺伝子の変異であった。RNA シークエンシングを用いた転写プロファイリングによると、急性骨髄性白血病患者において、プロテオグリカンと接着分子の調節が不十分であり、代謝とエンドサイトーシス関連の転写と DNA メチレーションの調節に影響があることがわかった。以上の結果から骨髄ストローマ細胞の分子変化が骨髄環境の変化を促進することがわかった。

組織修復

マクロファージ

マクロファージの PPAR γ (脂質活性化転写因子) は成長因子 GDF3 と骨格筋再生を制御する

原題: Macrophage PPAR γ , a lipid activated transcription factor controls the growth factor GDF3 and skeletal muscle regeneration

著者: Varga T, Mounier R, Patsalos A, Gogolák P, Peloquin M, Horvath A, Pap A, Daniel B, Nagy G, Pintye E, Poliska S, Cuvellier S, Ben Larbi S, Sansbury BE, Spite M, Brown CW, Chazaud B, Nagy L

雑誌: Immunity, 45: 1038-1051 (2016)

ポイント! : 組織修復にはマクロファージの働きが重要と考えられている。マクロファージはダメージを受けた細胞を特定し、排除することで、その後の組織再生を促す役割をもつ。マクロファージによる組織修復促進機能にはそのエフェクター機能のスイッチが必要だと考えられている。しかしながらマクロファージが組織修復の際の感知やエフェクター機能を制御する分子メカニズムは不明であった。研究チームは組織修復マクロファージの中で脂質活性化転写因子 PPAR γ がはたらくことが適切な筋再生に必要であることを報告した。マクロファージの PPAR γ は TGF- β ファミリーのメンバーである GDF3 の発現を調節している事が明らかとなった。GDF3 は筋前駆細胞の融合を促進することで骨格筋再生を促進していた。組織修復マクロファージにおける PPAR γ の役割と筋芽細胞に働きかける細胞外タンパク質としての GDF3 の機能を示した。

神経

G-CSF 誘導性の交感神経緊張は発熱を引き起こし、PGE $_2$ を介した好中球の抗動員効果を刺激する

原題: G-CSF-induced sympathetic tone provokes fever and primes anti-mobilizing functions of neutrophils via PGE $_2$

著者: Kawano Y, Fukui C, Shinohara M, Wakahashi K, Ishii S, Suzuki T, Sato M, Asada N, Kawano H, Minagawa K, Sada A, Furuyashiki T, Uematsu S, Akira S, Uede T, Narumiya S, Matsui T, Katayama Y.

雑誌: Blood, 8 Nov 2016 DOI: 10.1182/blood-2016-07-725754

ポイント! : 造血幹細胞の末梢血への導入に使用される G-CSF 投与は発熱や痛みを誘発する事が知られているが、そのメカニズムについては不明であった。研究チームはプロスタグランジン E $_2$ (PGE $_2$) 合成酵素欠損マウスでは、G-CSF 投与による発熱が観察されないことを見出した。また、PGE $_2$ 合成酵素欠損キメラマウスの造血幹細胞動員は野生型の 2 倍であることを見出した。したがって、血球系細胞から産生される PGE $_2$ が末梢血への造血幹細胞動員を制御している事が示唆された。また、筆者達は G-CSF 刺激ではなく、 β アドレナリン刺激によって好中球からの PGE $_2$ 産生が起きることを見出した。Gr-1 抗体の投与により、生体から好中球を除去すると G-CSF 誘導性の発熱は抑制された。さらに交感神経除神経術を施すと G-CSF 投与による発熱と PGE $_2$ の産生が抑制された。以上から骨髄中の好中球が G-CSF 誘導性の PGE $_2$ の産生源であるということを示した。さらに PGE $_2$ は EP4 受容体を介して骨芽細胞前駆細胞のオステオポンチン発現を上昇させていた。以上から交感神経システム、骨髄ニッチ、血球細胞の相互作用がなされていることを提唱した。