

Not to be missed!

～領域を越えて～

ビタミン D

ビタミン D 誘導性の骨量増加には骨芽細胞系列での VDR による骨吸収が重要である

原題：VDR in Osteoblast-lineage Cells Primarily Mediates Vitamin D Treatment- Induced Increase in Bone Mass by Suppressing Bone Resorption

著者：Yuko Nakamichi, Nobuyuki Udagawa, Kanji Horibe, Toshihide Mizoguchi, Yoko Yamamoto, Takashi Nakamura, Akihiro Hosoya, Shigeaki Kato, Tatsuo Suda and Naoyuki Takahashi

雑誌：J Bone Miner Res, doi: 10.1002/jbmr.3096. [Epub ahead of print]

ポイント!：エルデカルシトール (ELD) 投与による骨量増加過程では、骨形成促進よりも骨吸収抑制に対する影響が強いと考えられている。しかしながら、ビタミン D 誘導性の骨吸収抑制に重要な VDR 発現細胞は不明であった。本報告で、著者らは新たに作製した *Vdr* flox マウスと *Sp7-Cre*、もしくは *Ctsk-Cre* を交配し、骨芽細胞系列特異的コンディショナル欠損 (cKO) マウスと破骨細胞特異的 cKO マウスを作製し、4 週間 ELD 投与した後の骨量に対する影響を調べた。いずれのマウスも未処理状態では骨量に変化がみられなかったが、ELD 投与後、破骨細胞特異的 cKO マウスはコントロールと同程度の骨量増加が確認された一方、骨芽細胞系列特異的 cKO マウスでは骨量上昇が観察されなかった。これらの結果は、ビタミン D によって誘導される骨量増加に骨芽細胞系列での VDR を介したシグナル伝達が重要であることを示唆している。

ジーン トラップ法

可変型遺伝子トラップ法による変異マウスデータベースを用いた新規骨代謝関連遺伝子同定のための効率的なスクリーニングシステムの構築

原題：Development of an efficient screening system to identify novel bone metabolism- related genes using the exchangeable gene trap mutagenesis mouse models

著者：Syuji Kurogi, Tomohisa Sekimoto, Taro Funamoto, Tomomi Ota, Shihoko Nakamura, Takuya Nagai, Mai Nakahara, Kumiko Yoshinobu, Kimi Araki, Masatake Araki and Etsuo Chosa

雑誌：Sci Rep, 7:40692.

ポイント!：著者らは、新規遺伝子の単離同定と個体レベルでの機能解析が可能な可変型遺伝子トラップ法による熊本大学 EGTC データベースに登録されているシステムを用い、骨代謝に関わる新規遺伝子同定のための効率的なスクリーニングシステム構築を行った。データベース上の 1278 クローンのうち、1 次スクリーニングとして EST 発現プロファイル、トラップベクターに含まれる β -geo を利用した X-gal 染色、過去の関連文献、*in vivo* での骨代謝関連性が過去に報告されていない、などの基準によって 52 の候補遺伝子を選出し、トラップ ES クローンからキメラマウスを作製した。それらのうち、42 系統のオスマウスで骨量や骨強度などに異常が観察された。一例として、このスクリーニングシステムによって選ばれた *Lbr* と *Nedd4* のトラップマウスはどちらも有意な骨量減少と骨脆弱性を呈した。また、骨量・骨強度増加を呈する新規遺伝子トラップマウスも同定された。以上から、骨代謝制御に関わる新規遺伝子の同定に関して、EGTC データベースを用いたスクリーニングシステムが有用であると考えられる。

Not to be missed!

～領域を越えて～

PTH

副甲状腺ホルモンは骨髄間葉系細胞の運命を決定する

原題：Parathyroid Hormone Directs Bone Marrow Mesenchymal Cell Fate

著者：Yi Fan, Jun-ichi Hanai, Phuong T. Le, Ruiye Bi, David Maridas, Victoria DeMambro, Carolina A. Figueroa, Serkan Kir, Xuedong Zhou, Michael Mannstadt, Roland Baron, Roderick T. Bronson, Mark C. Horowitz, Joy Y. Wu, John P. Bilezikian, David W. Dempster, Clifford J. Rosen and Beate Lanske

雑誌：Cell Metab, 25, 1–12 (2017)

ポイント！：PTHの間欠投与は骨量を増加させ、骨折を抑制することから、実際に骨粗鬆症治療に用いられるが、その作用機序には不明な点が残されていた。著者らは *Prr1-Cre* マウスを用いて *Pth1r* の間葉系前駆細胞特異的コンディショナル欠損 (cKO) マウスを作製し、骨形成の低下と骨吸収の亢進に加え、骨髄脂肪細胞の増加が引き起こされることを見出した。また、cKO マウスでは骨髄由来の脂肪細胞は脂肪細胞分化に関わる転写因子や分化マーカーに加え、RANKL を強く発現していた。cKO マウスにおいて RANKL タンパク質量は骨髄上清や血清中でも上昇しており、骨髄の *Pref1*⁺*RANKL*⁺ 脂肪前駆細胞が増加している一方、他の脂肪組織では検出されなかった。PTHの間欠投与によってコントロールマウスで骨髄脂肪組織量が顕著に減少した一方、cKO マウスでは観察されなかったことから、PTHによる骨髄脂肪細胞分化に対する直接的な作用が確認された。さらに、ヒトの男性骨粗鬆症患者に対する PTH 治療によって骨髄脂肪細胞数が減少したことも骨生検サンプルで確認された。これらの発見は PTH が骨髄間葉系前駆細胞の骨芽細胞への運命決定を制御することで、骨髄脂肪分化を抑制することを示している。

Dmp1-Cre

Dmp1-Cre の想定外の発現によって明らかにされた *Bmpr1a* シグナルの成獣マウス消化管間葉組織における重要な役割

原題：Unintended targeting of *Dmp1-Cre* reveals a critical role for *Bmpr1a* signaling in the gastrointestinal mesenchyme of adult mice

著者：Joohyun Lim, Joseph Burclaff, Guangxu He, Jason C Mills and Fanxin Long

雑誌：Bone Res, 5, 16049 (2017)

ポイント！：マウス *Dmp1* 遺伝子の 15kb フラグメントによって発現誘導を受ける *Dmp1-Cre* マウスは、骨細胞における遺伝子機能解析に欠かせないツールとして幅広く用いられている。しかしながら、*Ai9* レポーターマウスを用いた解析により、著者らは 2 ヶ月齢のマウスで *Dmp1-Cre* が骨基質内の骨細胞だけでなく、骨幹端の骨表面に存在する骨芽細胞や前骨芽細胞でも発現することを確認した。骨髄では血管に近接する一部のストローマ細胞でも Cre による組換えが観察された。骨格系以外では、*Dmp1-Cre* はこれまで報告されている骨格筋だけでなく、小脳や後脳の一部の細胞、胃や腸管の *Pdgfra* を発現する粘膜固有層の間葉系細胞でも組換えが起きることを見出した。*Bmpr1a* を *Dmp1-Cre* で欠損させると数多くの大きなポリープが消化管に沿って形成されたが、この表現型は過去の報告で *Villin* プロモーターによって *Noggin* を強制発現したマウスと一致している。すなわち、*Dmp1-Cre* は骨芽細胞系列の予想よりも早期で発現するだけでなく、多くの非骨格系組織の細胞でも組換えを起こしてしまう可能性があり、*Dmp1-Cre* を用いる際には注意が必要であると考えられる。

Not to be missed!

～領域を越えて～

疾患特異的
マクロファージ

線維症に関与する新規モノサイトとその前駆細胞の同定

原題：Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis

著者：Takashi Satoh, Katsuhiko Nakagawa, Fuminori Sugihara, Ryusuke Kuwahara, Motooki Ashihara, Fumihiro Yamane, Yosuke Minowa, Kiyoharu Fukushima, Isao Ebina, Yoshichika Yoshioka, Atsushi Kumanogoh and Shizuo Akira

雑誌：Nature, 541: 96-101 (2017)

ポイント！：線維症は極めて予後の悪い重篤な疾患であり、有効な治療薬も存在しない。免疫系の病態への関与が示唆されてきたが、詳細な機序は不明であった。著者らは肺線維症モデルマウスの患部で増加する免疫細胞を詳細に検討し、これまでに報告のない新しい細胞種、SatM (Segregated nucleus atypical monocyte) を同定した。SatM の分化に必要な遺伝子を欠損したマウスでは線維症が完全に抑えられたことから、線維化に重要な働きを持つことが示唆された。また SatM は非常にユニークな形態や遺伝子発現パターンを有しており、既知のマクロファージとは異なる分化経路で発生することが明らかとなった。著者らの一連の報告から、疾患特異的なマクロファージが様々な病気の病態形成に関与することが解明されてきており、今後の更なる発展が期待される。

幹細胞

異種間器官形成は自家性の機能的な膵臓を産生する

原題：Interspecies organogenesis generates autologous functional islets

著者：Tomoyuki Yamaguchi, Hideyuki Sato, Megumi Kato-Itoh, Teppei Goto, Hiromasa Hara, Makoto Sanbo, Naoaki Mizuno, Toshihiro Kobayashi, Ayaka Yanagida, Ayumi Umino, Yasunori Ota, Sanae Hamanaka, Hideki Masaki, Sheikh Tamir Rashid, Masumi Hirabayashi and Hiromitsu Nakauchi

雑誌：Nature, 542: 191-196 (2017)

ポイント！：糖尿病の治療法の一つに膵島移植がある。筆者らはこれまでに、異種間胚盤胞補完法により、マウスの体内でラットの多能性幹細胞 (PSC) からラットの膵臓を作製できることを示している。この方法で作製された膵臓は、機能的でありラット由来の細胞で構成されたが、大きさはマウスサイズでありラットの糖尿病を治療するには数量の問題があった。今回筆者らは、膵臓がない Pdx-1 欠損ラット胚盤胞にマウス PSC を注入する実験を行うことで、マウス PSC 由来細胞から構成されるラットサイズの膵臓を作製した。次に、これらのマウス-ラットのキメラ膵臓から調製した膵島をストレプトゾトシン誘発性糖尿病マウスに移植した。移植された膵島は、移植直後の 5 日間を除き、免疫抑制を行わずに、370 日間以上にわたり宿主の血糖値を正常に維持した。これらのデータは、胚盤胞補完法によって異種動物体内で作製された PSC 由来膵島を治療に用いるという概念を実証するものである。また、臓器サイズは細胞内因性だけでなく、細胞外の要因も関与するということが示唆されたのは興味深い。

Not to be missed!

～領域を越えて～

関節リウマチ

関節リウマチにおいて、病的に増殖した末梢ヘルパー T 細胞サブセットが B 細胞を駆動する

原題：Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis

著者：Deepak A. Rao, Michael F. Gurish, Jennifer L. Marshall, Kamil Slowikowski, Chamith y. Fonseka, Yanyan Liu, Laura T. Donlin, Lauren A. Henderson, Kevin Wei, Fumitaka Mizoguchi, Nikola C. Teslovich, Michael E. Weinblatt, Elena M. Massarotti, Jonathan S. Coblyn, Simon M. Helfgott, yvonne C. Lee, Derrick J. Todd, Vivian P. bykerk, Susan M. Goodman, Alessandra. Pernis, Lionel Ivashkiv, Elizabeth W. Karlson, Peter A. Nigrovic, Andrew Filer, Christopher D. buckley, James A. Lederer, Soumya Raychaudhuri and Michael B. Brenner

雑誌：Nature, 542: 110-114 (2017)

ポイント！：CD4⁺T 細胞は、自己免疫病の発症に重要な細胞である。特定の疾患における CD4⁺T 細胞のエフェクター機能については詳細は不明である。今回筆者たちは、関節リウマチについて、その患者由来の関節組織内の活性化 T 細胞を、マスサイトメトリーを用いて解析した。すると、関節リウマチ患者の滑膜では、PD-1^{hi}CXCR5⁻CD4⁺T 細胞集団が著しく増加していることが明らかになった。筆者たちは、この細胞集団が IL-21、CXCL13、ICOS および MAF など B 細胞の働きを補助する因子を発現することを明らかにし、この PD-1^{hi}CXCR5⁻CD4⁺T 細胞を「末梢ヘルパー T (T_{PH})」と名付けた。T_{PH} 細胞は、病的な炎症を起こしている非リンパ組織内で、B 細胞応答と抗体産生を促進する独特なサブセットであることが示唆された。

アディポカイン

脂肪組織に由来する循環 miRNA が他組織の遺伝子発現を制御する

原題：Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues

著者：Thomas Thomou, Marcelo A. Mori, Jonathan M. Dreyfuss, Masahiro Konishi, Masaji Sakaguchi, Christian Wolfrum, Tata Nageswara Rao, Jonathon N. Winnay, Ruben Garcia-Martin, Steven K. Grinspoon, Phillip Gorden and C. Ronald Kahn

雑誌：Nature, 542: 450-455 (2017)

ポイント！：筆者らは、マイクロ RNA (miRNA) プロセシング酵素として良く知られる Dicer の脂肪組織特異的ノックアウト (ADicerKO) マウスを解析した。ADicerKO マウスは脂肪萎縮、インスリン耐性、FGF21 の血中濃度が上昇していた。ヒト脂肪萎縮症患者の循環エキソソームの miRNA のレベルが減少していることも見出した。脂肪組織の中でも特に褐色脂肪組織を ADicerKO マウスへ移植すると循環する miRNA のレベルが回復し、これに伴って糖耐性の改善と肝臓 Fgf21 mRNA 発現と循環 FGF21 の減少が観察された。この FGF21 遺伝子発現制御は、正常マウスの血清エキソソームの投与によりレスキューすることができた。従って、脂肪組織は循環エキソソーム miRNA の重要な供給源であり、この循環エキソソーム miRNA は遠隔組織での遺伝子発現を調節することができることを示した。この報告は今まで報告されたことのないタイプのアディポカインと言える。