

平成30年6月1日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点
平成29年度共同研究報告書

京都大学ウイルス・再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）

所属：大阪大学大学院 生命機能研究科

職名：教授

氏名：長澤 丘司

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題：造血幹細胞ニッチの形成と維持に必須の転写因子 Foxc1 の作用機構の解明
2. ウイルス・再生医科学研究所共同研究者： 近藤 玄
3. 研究期間：平成29年4月1日～平成30年3月31日
4. 研究経過及び研究成果：

申請者らはこれまでケモカイン CXCL12 を高発現する細網細胞（CAR 細胞）が造血幹細胞・前駆細胞の維持に必須のニッチを構成することを証明し、特異的に高発現する転写因子 Foxc1 がその形成および維持に必須であることを明らかにした。そこで Foxc1 の疾患における役割を解明するために、薬剤で CAR 細胞特異的に Foxc1 遺伝子の強制発現を誘導できる Tet-On システムを用いた遺伝子改変マウスの作製を行い、順調に進行した。一方、CAR 細胞において Foxc1 の発現の低下が認められた白血病等の疾患モデルマウスにおいて、転写因子 Ebf3 の発現が低下することを見出した。

転写因子 Ebf3 は骨髄において CAR 細胞に特異的に高発現していたことから CAR 細胞の細胞系譜解析が可能となる Ebf3-CreERT2 マウスを作製した。解析の結果、Ebf3 発現 CAR 細胞は、自己複製能を持ち、骨髄の大部分の骨芽細胞や脂肪細胞を供給する間葉系幹細胞であることが証明された。次に CAR 細胞における Ebf3 の機能を解明するため、Ebf3-flox マウスを作製し CAR 細胞特異的 Ebf3 欠損マウスを解析したところ、老齢になると骨髄の造血幹・前駆細胞が著減し、海綿骨が異所的に著増していた。また Ebf3 欠損 CAR 細胞では、骨芽細胞の発生に必須の転写因子 Osterix の発現と骨芽細胞で高発現するアルカリホスファターゼ(ALP)の活性が著増し、CXCL12 と SCF (造血幹細胞の維持に必須のサイトカイン) の発現が著減していたことから、骨芽細胞への分化が亢進していることが示された。さらに Ebf3 と近縁な遺伝子である Ebf1 についても flox マウスを作製し CAR 細胞特異的 Ebf3/Ebf1 欠損マウスを解析したところ、若齢より骨髄が骨で埋め尽くされ、造血が著しく障害されることが明らかになった。以上の結果より、Ebf3 は CAR 細胞の骨芽細胞への分化を抑制し、骨髄腔の維持と造血幹細胞ニッチの形成・維持に必須の転写因子であることが明らかになった (Seike M. et al., Genes Dev., 2018).

5. 研究成果の公表

※発表論文リスト (掲載予定、プレプリントを含む。準備中も可)、学会発表、特許取得等

• Seike, M., Omatsu, Y., Watanabe, H., Kondoh, G., *Nagasawa, T.
Stem cell nich-specific Ebf3 maintains the bone marrow cavity.
Genes Dev. 32(5-6):359-372, 2018.Mar 1