

2019年5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30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・前駆細胞ニッチの機能低下を誘導する分子機構の解明
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30年4月1日～平成31年3月31日
4. 研究経過及び研究成果：

申請者らのこれまでの研究により、骨髄に存在するケモカイン CXCL12 を高発現する細胞（CAR 細胞）が、造血幹細胞の維持に必須のニッチを構成する間葉系幹細胞であることが示され、CAR 細胞に特異的に高発現する転写因子 Foxc1 と Ebf3 が造血幹細胞・造血ニッチの形成と維持に必須であることが明らかになった(Omatsu Y., *Nature*, 2014, Seike M., *Gene Dev.*, 2018). 一方、予備的な解析により、放射線照射マウス、敗血症モデルである LPS 投与マウス、および慢性骨髄性白血病 (CML) モデルである BCR-ABL キメラ遺伝子を導入した造血幹細胞移植マウス等において、CAR 細胞で Foxc1 をはじめとする造血幹細胞・造血ニッチに重要な遺伝子の発現低下が認められた。そこで、このような CAR 細胞の機能低下がどのようなシグナル経路によって起こるのかを明らかにするために、CAR 細胞に発現しているサイトカイン受容体に着目し本研究を開始した。

具体的には TNF  $\alpha$  受容体遺伝子 (Tnfrsf1a) と IL-1  $\beta$  受容体遺伝子 (Il1r1) を CAR 細胞特異的に欠損させたマウスの解析を行うため、CRISPR/Cas9 システムを用いて flox マウスの作製を行った。さらに Osmr, Pdgfra, Pdgfrb, gp130 等サイトカイン遺伝子についても flox マウスを入手した。これらと CAR 細胞特異的 Cre 発現マウスを交配することにより、種々のサイトカイン受容体の CAR 細胞特異的欠損マウスの作製が可能となった。

現在、作製したマウスを用いて種々の疾患モデルを実施し、病態の進行と回復の過程における造血幹細胞・造血ニッチの変質と再生の解析を進行している。

## 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

- Sugiyama T., Omatsu Y., Nagasawa T. Niches for hematopoietic stem cells and immune cell progenitors. *Int. Immunol.* 31(1):5-11., 2019 Feb 6
- Agarwal P., Isringhausen S., Li H., Paterson AJ., He J., Gomariz Á., Nagasawa T., Nombela-Arrieta C., Bhatia R. Mesenchymal Niche-Specific Expression of Cxcl12 Controls Quiescence of Treatment-Resistant Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell*, 2019 Mar 14 [Epub ahead of print]