

2020年5月19日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点  
2019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・前駆細胞ニッチの変質を制御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：2019年4月1日～2020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 を高発現する細網細胞（CAR 細胞）が、造血幹細胞の維持に必須の微小環境（ニッチ）の中心的な構成細胞であることが示された。さらに 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、CAR 細胞は成体で自己複製し骨芽細胞および脂肪細胞を供給する間葉系幹細胞であることが明らかになった (Omatsu Y. et al., *Nature*, 2014, Seike M. et al., *Gene Dev.*, 2018)。一方、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 (Agarwal, P. et al., *Cell Stem Cell* 2019) 等を用いた予備的な解析により、CAR 細胞で CXCL12, SCF, Foxc1 などの造血幹細胞・造血ニッチ機能に必須の遺伝子の発現低下が認められただけでなく、定常状態の CAR 細胞ではほとんど発現していない機能不明の遺伝子の発現上昇が認められた。このような遺伝子は加齢や炎症などのストレスによって誘導される CAR 細胞の変容（機能低下）に関わる重要な遺伝子である可能性が考えられた。そこで本研究では、[1] ニッチの変容を引き起こすシグナル経路と [2] ニッチの変容を制御する分子機構の解明を目的とした。

[1] CAR 細胞に発現しているサイトカイン受容体に着目し *Tnfrsf1a*, *Il1r1*, *Osmr*, *Pdgfra*, *Pdgfrb*, *gp130* などの flox マウスを作製あるいは入手し, CAR 細胞特異的 Cre 発現マウスを交配することにより, CAR 細胞特異的欠損マウスを作製した. 現在, 得られたマウスを用いて主に造血器腫瘍モデルを実施し, 骨髄造血と CAR 細胞の経時的变化の解析を進行している.

[2] CAR 細胞の変容に伴って著明に発現上昇する機能不明の遺伝子を複数同定した. 中でも転写因子としての機能が予想された遺伝子について着目し, *in vitro* の機能解析を行うとともに *in vivo* における機能解析のために flox マウスの作製に着手した. 先行して得られた 1 系統については CAR 細胞細胞特異的 Cre 発現マウスを交配することにより, CAR 細胞特異的欠損マウスの作製を進行している.

## 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

Fukushima, K., Satoh, T., Sugihara, F., Sato, Y., Okamoto, T., Mitsui, Y., Yoshio, S., Li, S., Nojima, S., Motooka, D., Nakamura, S., Kida, H., Standley, DM., Morii, E., Kanto, T., Yanagita, M., Matsuura, Y., Nagasawa, T., Kumanogoh, A., Akira, S.

Dysregulated Expression of the Nuclear Exosome Targeting Complex Component *Rbm7* in Nonhematopoietic Cells Licenses the Development of Fibrosis.

*Immunity*. 52(3):542-556, 2020

Matsushita, Y., Nagata, M., Kozloff, KM., Welch, JD., Mizuhashi, K., Tokavanich, N., Hallett, SA., Link, DC., Nagasawa, T., Ono, W., Ono, N.

A Wnt-mediated transformation of the bone marrow stromal cell identity orchestrates skeletal regeneration.

*Nat. Commun.* 11(1):332, 2020

Mukohira, H., Hara, T., Abe, S., Tani-Ichi, S., Sehara-Fujisawa, A., Nagasawa, T., Tobe, K., Ikuta, K.

Mesenchymal stromal cells in bone marrow express adiponectin and are efficiently targeted by an adiponectin promoter-driven Cre transgene.

*Int. Immunol.* 31(11):729-742, 2019