

2021年5月10日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点  
2020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・前駆細胞ニッチの変質と再生における分子機構と細胞動態の解明
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：2020年4月1日～2021年3月31日
4. 研究経過及び研究成果：

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明らかになった。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も示された (Omatsu Y. et al., *Nature*, 2014, Seike M. et al., *Gene Dev.*, 2018)。最近、ヒトにおいても CAR 細胞とほぼ同等の特徴を持つ細胞の存在が確認された(Aoki et al., *Br. J. Haematol.* 2021)。

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等の解析により、造血の低下した骨髄の CAR 細胞では 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。これらの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、CAR 細胞の変質に伴って発現が変化する転写因子の機能解析と、変質した CAR 細胞の動態解析を行い、

ニッチの変質と再生における分子機構と細胞動態を明らかにすることを目的とした。

造血の低下を伴う複数のマウスモデルにおいて共通して CAR 細胞で発現が上昇する機能不明の遺伝子について、その機能解析のために flox マウスの作製を行った。先行して作製できたマウスは、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、得られたマウスの定常時および造血器腫瘍モデル等における骨髄造血と CAR 細胞の経時的変化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

Kazunari A., Kurashige M., Ichii M., Higaki K., Sugiyama T., Kaito T., Ando W., Sugano N., Sakai T., Shibayama H., HANDAI Clinical Blood Club, Takaori-Kondo A., Morii E., Kanakura Y., Nagasawa, T.  
Identification of CXCL12-abundant reticular cells in human adult bone marrow.  
**Br. J. Haematol.** 2021 doi: 10.1111/bjh.17396. Online ahead of print.