

2022年5月9日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点  
2021年度共同研究報告書

京都大学医生物学研究所長 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を制御する分子機構の解明
2. 医生物学研究所共同研究者：近藤 玄
3. 研究期間：2021年4月1日～2022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 CAR 細胞（ケモカイン CXCL12 を高発現する細胞網細胞）が、造血幹細胞の維持に必須の微小環境（ニッチ）を構成する中心的な細胞であることが明らかになった。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 et al., *Nature* 2014; Seike et al., *Gene Dev.* 2018)。さらに最近、ヒトにおいても CAR 細胞とほぼ同等の特徴を持つ細胞が存在することが示された (Aoki et al., *Br. J. Haematol.* 2021)。

一方、BCR-ABL キメラ遺伝子を導入した造血幹細胞を移植する慢性骨髄性白血病 (CML) モデルマウスや、骨髄線維症モデルマウス等の解析により、骨髄造血の異常に伴って CAR 細胞の遺伝子発現が著しく変化することが明らかになった。興味深いことに CXCL12, SCF, Foxc1 などの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複数の遺伝子の発現上昇が認められた。これらの遺伝子は炎症や感染などのストレスによって誘導される CAR 細胞のニッチ機能の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、

これらの遺伝子の機能や CAR 細胞を変質させるシグナル経路を解明し、ニッチの変質と再生における分子機構を明らかにすることを目的とした。

骨髄造血の異常を伴う複数の疾患モデルマウスにおいて共通して CAR 細胞で発現が上昇することが確認された機能不明の遺伝子について、その機能解析のために flox マウスを作製した。これらを CAR 細胞特異的 Cre 発現マウスと交配することにより CAR 細胞特異的欠損マウスを作製し、現在、定常時および種々の疾患モデルにおける骨髄造血と CAR 細胞の表現型解析を進行している。さらに TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  などの炎症性サイトカインが CAR 細胞に与える影響を解析するためにこれらのサイトカインの受容体遺伝子の flox マウスを作製または入手した。これらの受容体を欠損させたマウスではリガンドの生体投与による CAR 細胞の変質が抑制されることが確認された。現在、これらのマウスを用いて種々の疾患モデルにおいて病態および CAR 細胞遺伝子発現の変化の解析を進行している。

## 5. 研究成果の公表

- ・学会発表

Omatsu Y., “Niches for hematopoietic stem cells in bone marrow”

Virtual Immunology 2021, AAI (アメリカ免疫学会) Annual Meeting, 2021 (on line)  
Japanese Society for Immunology (JSI) Symposium, Osteoimmunology: The Interplay Between the Immune System and Bone

尾松芳樹, 「骨髄造血幹細胞ニッチを構成する間葉系幹細胞」

第 42 回 日本炎症・再生医学会学術集会, シンポジウム, 2021 年 7 月 7 日 (オンライン開催)