



骨髄における造血幹細胞と造血、骨代謝の司令塔細胞(CAR細胞)に関する研究

生命機能研究科／医学系研究科／免疫学フロンティア研究センター

栄誉教授 長澤 丘司  <https://researchmap.jp/read0094728>

准教授 尾松 芳樹  <https://researchmap.jp/yskomt>

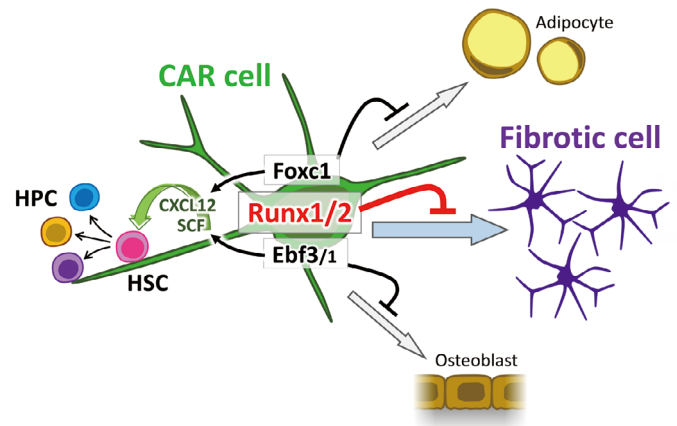


研究の概要

ほぼ全ての血液細胞の起源となる造血幹細胞は、骨髄でニッチと呼ばれる微小環境によって維持されています。私たちは、骨髄特有の間葉系幹細胞であるCAR細胞が、造血幹細胞の維持に必須のサイトカイン(CXCL12、SCF)、造血幹細胞ニッチの形成と維持に必須の転写因子(Foxc1、Ebf1、Ebf3)を特異的に発現することを見出し、最近、転写因子Runx1とRunx2がCAR細胞の線維化を抑制し、造血幹細胞ニッチを維持していることを明らかにしました。

研究の背景と結果

免疫担当細胞を含む血液細胞の大部分は、骨髄で産生され、その細胞数は感染症や炎症など、必要に応じて調節されています。また、白血病や骨髄腫は、骨髄で発生、進展します。この骨髄の特別な機能を支える微小環境の実体は、近年まで不明でした。大部分の血液細胞は寿命が短いですが、これを生涯にわたり産生し続ける造血幹細胞は、細胞数が少なく、ニッチと呼ばれる微小環境によって維持されています。私たちは、造血幹細胞ニッチを構成する中心的な細胞がCAR細胞であること、CAR細胞はB細胞、NK細胞、pDCの産生にも必須で、骨を造る骨芽細胞と脂肪を貯蔵する脂肪細胞を供給する間葉系幹細胞であることを明らかにしました。さらに、CAR細胞は、造血幹細胞の維持に必須のサイトカイン(CXCL12、SCF)、造血幹細胞ニッチの形成と維持に必須の転写因子Foxc1とEbf1/3(HSCニッチ因子)を特異的に発現することを明らかにしました。今回、CAR細胞で高発現し、骨芽細胞の発生に必須である転写因子Runx2に注目しました。はじめに、胎生期の間葉系細胞や成体のCAR細胞でRunx2の欠損を誘導するマウスを作製しても、造血幹細胞数、CAR細胞の数とHSCニッチ因子の発現は正常でした。そこで、Runx2と構造が似ており、CAR細胞で特異的に高発現するRunx1とRunx2の両方の欠損を成体のCAR細胞で誘導するマウスを作製(Ebf3-CreERT2;Runx2^{f/f}Runx2^{f/f})、解析したところ、骨髄で造血幹細胞、造血前駆細胞の細胞数が著しく減少していました。また、骨髄は重篤な線維化を呈し、CAR細胞ではHSCニッチ因子の発現が低下し、Col1a1、Col3a1などの細胞の線維化に関連する遺伝子の発現が著増し、CAR細胞が線維芽細胞様に変化していました。この結果より、Runx1とRunx2は、CAR細胞の線維芽細胞様変化、骨髄の線維化の抑制に必須であることが明らかになりました。



研究の意義と将来展望

CAR細胞は、造血幹細胞や造血の維持に必須である他、形質細胞などの免疫記憶細胞、白血病幹細胞の維持や骨転移した癌細胞の維持にも関与する可能性がある重要な細胞です。したがって、その機能の制御分子は、白血病やがんの治療、ワクチンの有効性の亢進など、様々な医療における薬剤標的となる可能性があります。

特許

論文

Omatsu, Yoshiki; Aiba, Shota; Nagasawa, Takashi et al. Runx1 and Runx2 inhibit fibrotic conversion of cellular niches for hematopoietic stem cells. *Nat Commun.* 2022; 13(1), p2654, doi: 10.1038/s41467-022-30266-y
 Seike, Masanari; Omatsu, Yoshiki; Nagasawa, Takashi et al. Stem cell niche-specific Ebf3 maintains the bone marrow cavity. *Genes Dev.* 2018, 32(5-6), p359-372, doi: 10.1101/gad.311068.117
 Omatsu, Yoshiki; Seike, Masanari; Nagasawa, Takashi et al. Foxc1 is a critical regulator of haematopoietic stem/progenitor cell niche formation. *Nature* 2014, 508, p536-540, doi: 10.1038/nature13071
 Omatsu, Yoshiki; Sugiyama, Tatsuki; Nagasawa, Takashi et al. The essential functions of adipo-osteogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche. *Immunity* 2010, 33, p387-399, doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.017
 Sugiyama, Tatsuki; Kohara, Hiroshi; Nagasawa, Takashi et al. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* 2006, 25, p977-988, doi: 10.1016/j.immuni.2006.10.016

参考URL

キーワード 造血幹細胞、ニッチ、骨髄