

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出
2. 研究開発課題名：炎症の慢性化における造血幹細胞・前駆細胞ニッチの役割とその制御
3. 研究開発代表者：国立大学法人大阪大学 大学院生命機能研究科 教授 長澤 丘司
4. 研究開発の成果

慢性炎症では、これまで動脈壁、関節等の炎症局所が注目され研究が進められている。しかし、慢性炎症の主役となる免疫担当細胞を産生し動員するのは骨髄である。したがって、骨髄も慢性炎症の発症や持続に重要な役割を担っていると考えられ、慢性炎症の病態の理解と治療法を進めるためには、骨髄という新しい視点を加えることが重要である。

これまでに、慢性炎症刺激が炎症局所や末梢血中の免疫担当細胞数の増加と整合して、骨髄の微小環境で造血に必須のサイトカインである CXCL12 と SCF の発現を変化させることが報告されている。しかし、これらの機能を担う細胞や作用機構は明らかでない。その理由として、造血幹細胞や免疫担当細胞が接着し、産生に中心的な役割を担うニッチと呼ばれる特別な微小環境の実体や機能が長年明らかでなかったことがある。私たちは、これまでに骨髄で “CXCL12 を高発現する細胞（CAR 細胞）” が脂肪・骨芽細胞前駆細胞であること、CXCL12 と SCF の主たる産生細胞であり、造血幹細胞・前駆細胞のニッチを構成する細胞であることを証明した。そこで、慢性炎症刺激や慢性炎症疾患の病態進行における CAR 細胞の役割および作用機構を解明するため、その機能を調節する新しい制御因子の同定に挑んだ。

その結果、フォークヘッドファミリーに属する転写因子で先天性緑内障や水頭症の原因遺伝子として知られる Foxc1 が骨髄では CAR 細胞特異的に発現すること、遺伝子欠損マウスを作製すること等によって発生過程の CAR 細胞における造血幹細胞・前駆細胞ニッチの形成と脂肪細胞への分化の抑制、成体の CAR 細胞における造血幹細胞・前駆細胞ニッチ構成能の維持に必須であることを明らかにした (Omatsu et al., *Nature* 508; 536, 2014)。更に、慢性炎症刺激を模倣する分子の投与によって、CAR 細胞では CXCL12 と SCF の発現低下に伴い Foxc1 の発現が迅速に低下することを見出した。これらの成果は、慢性炎症刺激によって、骨髄の CXCL12 と SCF の発現が低下し、造血がダイナミックに変化する現象を担う細胞とその分子基盤となる転写因子をはじめて明らかにした

独自の重要な成果である。Foxc1 や、その発現と活性化を担う調節する分子、その下流で発現が誘導される分子は、骨髄における慢性炎症制御因子として、慢性炎症の治療の標的となり得る。一方、私たちは、慢性炎症に重要な炎症性サイトカイン受容体遺伝子を CAR 細胞特異的に欠損させるマウスをも作製した。これらのマウスは、生体の多様な慢性炎症モデルが樹立された際、それぞれの病態における CAR 細胞の役割を分子レベルで明らかにするための重要なツールとなる。

