

「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」
平成 22 年度採択研究代表者

H25 年度 実績報告

長澤 丘司

京都大学再生医科学研究所
教授

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

§ 1. 研究実施体制

(1)「長澤」グループ

① 研究代表者:長澤 丘司 (京都大学再生医科学研究所、教授)

② 研究項目

・炎症の慢性化における骨髄の CAR 細胞の役割と作用機構を明らかにし、その作用を調節する新しい機能分子を同定する。

§ 2. 研究実施の概要

がんや動脈硬化、高血圧、リウマチを含む免疫異常等、主要な疾患には慢性的に持続する炎症が重要であることがわかってきた。この慢性炎症では、これまで癌の原発巣や転移巣、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のは、免疫担当細胞であり、これら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大きく進めるためには、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、造血幹細胞・前駆細胞の増殖や、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、これらの慢性炎症における骨髄の機能を担う細胞やその役割、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の産生に中心的な役割を担う場である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 CXCL12 が造血に必須であること、骨髄で“CXCL12 を高発現する細網細胞 (CAR 細胞)”が脂肪・骨芽細胞前駆細胞で、造血に必須の CXCL12 と SCF の主たる産生細胞であり、造血幹細胞・前駆細胞に必須のニッチ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でいる。

その結果、私たちは、フォークヘッドファミリーに属する転写因子で先天性水頭症の原因遺伝子として知られていた Foxc1 が CAR 細胞特異的に発現し、CAR 細胞において、造血幹細胞・前駆細胞ニッチとしての機能の形成と維持、脂肪細胞への分化の抑制に必須であることを明らかにした。これまで、他の組織にも存在する脂肪・骨芽細胞前駆細胞に対して、骨髄で CAR 細胞の造血幹細胞・前駆細胞ニッチが形成・維持される分子基盤は全く不明であった。したがって、この発見によって、脊椎動物ではじめて幹細胞・前駆細胞を調節する司令塔であるニッチの形成と維持の分子機構が明らかになった。更に、慢性炎症における造血幹細胞・前駆細胞制御において、Foxc1 の活性化や作用によるニッチ機能の調節が重要であり、その分子機構の研究が大きく進展する可能性が提示され、今後、骨髄ニッチ細胞というこれまでの研究と異なる視点から、ニッチの機能を調節する慢性炎症の新しい治療方法の開発への分子基盤が形成されることが期待される。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報 (国際)

- 1 Casanova-Acebes, M., Pitaval, C., Weiss, L.A., Nombela-Arrieta, C., Chèvre, R., A-González, N., Kunisaki, Y., Zhang, D., van Rooijen, N., Silberstein, L.E., Weber, C., Nagasawa, T., Frenette, P.S., Castrillo, A., Hidalgo, A.
Rhythmic Modulation of the Hematopoietic Niche through Neutrophil Clearance.
Cell 153(5); 1025-1035, 2013 May 23. (DOI : 10.1016/j.cell.2013.04.040.)
- 2 Aronovich, A., Nur, Y., Shezen, E., Rosen, C., Zlotnikov Klionsky, Y., Milman, I., Yarimi, L., Hagin, D., Rechavi, G., Martinowitz, U., Nagasawa, T., Frenette, P.S., Tchorsch-Yutis, D., Reisner, Y.
A novel role for factor VIII and thrombin/PAR1 in regulating hematopoiesis and its interplay with the bone structure
Blood 122; 2562-2571, 2013 Oct 10. (DOI : 10.1182/blood-2012-08-447458.)
- 3 Devi, S., Wang, Y., Chew, W.K., Lima, R., A-González, N., Mattar, C.N., Chong, SZ., Schlitzer, A., Bakocevic, N., Chew, S., Keeble, JL., Goh, CC., Li, JL., Evrard, M., Malleret, B., Larbi, A., Renia, L., Haniffa, M., Tan, SM., Chan, JK., Balabanian, K., Nagasawa, T., Bachelier, F., Hidalgo, A., Ginhoux, F., Kubes, P., *Ng, LG.
Neutrophil mobilization via plerixafor-mediated CXCR4 inhibition arises from lung demargination and blockade of neutrophil homing to the bone marrow.
J. Exp. Med. 210(11); 2321-2336, 2013 Oct 21. (DOI : 10.1084/jem.20130056.)
- 4 Bannard, O., Horton, R.M., Allen, C.D., An, J., Nagasawa, T., Cyster, J.G.
Germinal center centroblasts transition to a centrocyte phenotype according to a timed program and depend on the dark zone for effective selection.
Immunity 39(5); 912-924, 2013 Nov 14. (DOI : 10.1016/j.immuni.2013.08.038.)

5 Omatsu, Y., Seike, M., Sugiyama, T., Kume, T. and Nagasawa, T.
Foxc1 is a critical regulator of haematopoietic stem/progenitor cell niche
formation.
Nature Epub 2014 Mar 2. (DOI : 10.1038/nature13071.)