

「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

H26 年度 実績報告書
-----------------

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

動脈硬化、高血圧、リウマチ、がんを含む免疫異常等、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、昨年、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緑内障や水頭症の原因遺伝子として知られている 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に必須であることを明らかにした。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ニッチの形成と維持の分子機構が明らかになった。そこで、慢性炎症モデルマウスでの造血幹細胞・前駆細胞制御に Foxc1 が関与する可能性を検討した。今後も、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。