

2023 年度年次報告書

多細胞システムにおける細胞間相互作用とそのダイナミクス

2021 年度採択研究代表者

箭原 康人

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

特任准教授

多核細胞が創り出す1細胞内転写マシナリーの解明

研究成果の概要

破骨細胞は、単球系細胞の融合によって誕生する多核細胞である。これまでの研究成果から、破骨細胞には Hematopoietic Stem Cells (HSC)と胎児卵黄嚢に発生する Erythromyeloid progenitors (EMP)を起源とする細胞集団が存在し、両者は互いに細胞融合を繰り返しながら、骨リモデリングを駆動することが明らかとなった。本研究では、①HSC および EMP 由来破骨細胞の機能、②細胞融合の意義や秩序、③多核破骨細胞における一細胞内転写制御機構を解明することを目的とした。

本年度は、EMP および HSC 由来破骨細胞の機能的な違いを解明することを研究の主軸においた。これまでの研究成果によって同定した遺伝子マーカーを目印として EMP 由来破骨前駆細胞の破骨細胞分化を抑制する実験を行った。具体的には、破骨細胞の分化促進因子である RANKL (Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand)の受容体を EMP 由来破骨前駆細胞特異的に欠損するマウスモデルを作製した。組織学的な解析を行った結果、骨発生後期において骨髓腔に遊走する破骨細胞数が減少すること、残存軟骨基質面積および骨石灰化面積が増加することが明らかとなった。EMP 由来破骨細胞の機能を特異的に阻害することで、正常な骨発生が遅延する可能性が初めて示された。

現在、破骨細胞のより詳細な系譜解析を推進するために、これまでは一つの集団として評価してきた HSC 由来破骨細胞を、さらに胎児肝臓由来と骨髓造血幹細胞の二つの集団に標識・追跡する実験系の確立を試みている。起源の異なる破骨前駆細胞が時間的・空間的に相互作用しながら、1つの破骨細胞を形成する過程を詳細に追跡するとともに、破骨細胞内部における転写制御機構を解明するための研究を推し進める。