

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 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書
------------------

箭原 康人

富山大学 学術研究部医学系  
助教

多核細胞が創り出す1細胞内転写マシナリーの解明

## § 1. 研究成果の概要

破骨細胞は、単球系細胞が融合すること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、破骨細胞には骨髄 Hematopoietic Stem Cells (HSC)と胎児卵黄嚢に発生する Erythromyeloid progenitors (EMP)を起源とする二種類の細胞集団が存在し、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 由来破骨細胞の未知の機能を解明すること、②両者が融合する意義や秩序を解明すること、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。

EMP および HSC 由来破骨細胞の機能的な違いを解明するため、発生過程における破骨細胞の遊走に注目して研究を開始した。マウスを用いた細胞系譜実験と軟骨原基の腎被膜下移植実験によって、骨発生初期に遊走する原始破骨細胞が EMP に由来することを示した。EMP 由来の破骨前駆細胞が、軟骨原基中心部の軟骨膜上に遊走したのち、細胞融合によって多核破骨細胞を形成することが判明した。さらに EMP と HSC に由来する細胞を異なる蛍光蛋白で標識するため、新たなマウスラインの樹立を行った。本マウスラインと生体ライブイメージング技術を用いることで、EMP と HSC 由来破骨細胞の分布や融合が発生過程、病態の発生によってどのように変化するのかを解析する。さらに EMP 由来破骨細胞に特異的に発現する遺伝子のプロモーター領域にジフテリアトキシン受容体遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスを入手し、胎児において EMP 由来細胞を除去する実験を行った。胎児体細胞から効率的に EMP 由来破骨細胞を除去することにより、EMP 由来細胞の除去が骨発生および生後の骨に及ぼす影響の検証を進める。

2021 年度は本研究計画の第一段階として、EMP および HSC の機能解析に重点を置き、その基盤技術の確立に注力した。今後は、生体ライブイメージング技術の本課題の基軸に据えて、細胞同士の融合秩序や一細胞内の転写制御機構の解明に挑戦していく。