

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

2022 年度  
年次報告書

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/EMP 由来破骨細胞の機能、②細胞融合の意義、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 と HSC 由来破骨細胞の機能的な違いを解明するため、単一細胞 RNA 発現解析と空間トランスクリプトーム解析を組み合わせることで、HSC および EMP 由来破骨前駆細胞に特徴的な遺伝子マーカーを同定した。この遺伝子マーカーを目印として HSC と EMP 由来破骨細胞を独立して追跡可能な細胞系譜モデルマウスを作出した。本マウスは、HSC と EMP 由来細胞が異なる蛍光蛋白で標識されることから、一個体で起源の異なる破骨細胞を同時に観察することが可能となった。さらに、組織透明化技術を用いて、骨発生初期に遊走する破骨細胞とその起源、時空間的な細胞形態や分布様式、骨への侵入機序が明らかとなった。また二光子励起顕微鏡を用いた生体ライブイメージング技術により、骨発生初期の破骨前駆細胞および成熟破骨細胞の挙動を記録する技術基盤を確立した。異なる二つの起源を持つ破骨細胞は、互いに融合することで新しい多様性を構築すると同時に、骨発生初期の骨吸収を駆動することが明らかとなった。

今後は、生体ライブイメージング、組織透明化、空間トランスクリプトーム技術を基軸に据え、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。