

骨髄の線維化を抑制している遺伝子を同定

—血液を生み出す微小環境「造血幹細胞ニッチ」の全貌の解明へ—

分野： 生命科学・医学系 キーワード： 骨髄、造血幹細胞、ニッチ、線維化、転写因子

【研究成果のポイント】

- ◆ 骨髄の線維化では CAR 細胞※¹ が線維芽細胞へと変化するが、これに関与する転写因子※² はこれまで不明であった
- ◆ 骨髄造血が著しく障害される線維化を抑制している転写因子として Runx1 と Runx2※³ を同定
- ◆ Runx1 と Runx2 は、骨髄線維症※⁴ の発症に関与し、新規の診断法や治療法の標的となる可能性が期待される

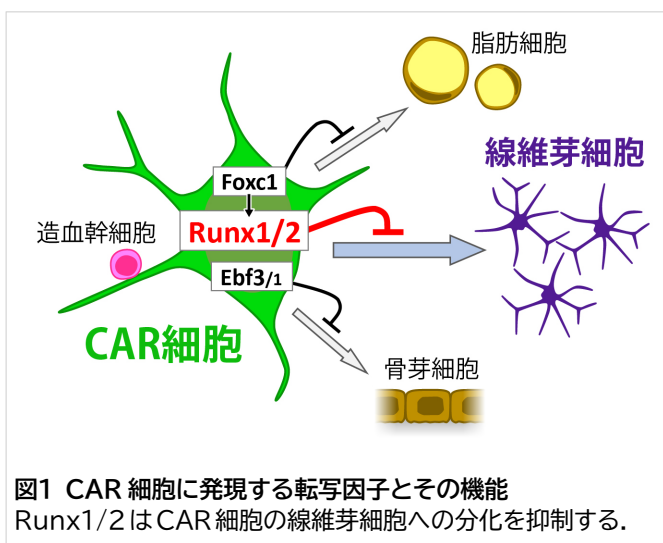
❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の尾松芳樹 准教授、長澤丘司 教授(幹細胞生物学)(生命機能研究科/免疫学フロンティア研究センター)らの研究グループは、造血幹細胞を維持する微小環境である「造血幹細胞ニッチ」を構成する CAR 細胞で骨髄の線維化を抑制し、造血幹細胞ニッチを維持する転写因子を同定しました。

骨髄に存在する CAR 細胞は造血幹細胞ニッチを構成する中心的な細胞で、骨髄線維症において線維芽細胞に変化すると考えられていますが、これに関与する転写因子は不明でした。

今回、研究グループは、転写因子 Runx1 と Runx2 が CAR 細胞の線維芽細胞への変化を抑制していることを明らかにしました(図1)。これらの知見は、骨髄の線維化を抑制するという造血幹細胞ニッチを維持する新しい分子機構を明らかにし、骨髄線維症の発症メカニズムの解明に貢献します。

本研究成果は、米国科学誌「Nature Communications」に、2022 年 5 月 12 日(木)18 時(日本時間)に公開されました。



❖ 研究の背景

全身を循環する血液細胞は骨髄という骨の中心部分にあいた空間で産生されており、骨髄には全ての血液細胞を生み出す造血幹細胞が存在しています。造血幹細胞はニッチと呼ばれる特別な微小環境によって維持されていると考えられてきましたが、その実体は長年不明でした。

長澤教授の研究グループでは、これまでに造血幹細胞ニッチを構成する中心的な細胞として、CAR 細胞を特定し、造血幹細胞ニッチの形成と維持には、CAR 細胞で特異的に高発現する転写因子 Foxc1 および Ebf3 が必須の役割を果たすことを明らかにしました。CAR 細胞において Foxc1 は脂肪細胞への分化を抑制し、Ebf3 は骨芽細胞への分化を抑制し、いずれも造血幹細胞の維持に必須であるサイトカイン CXCL12 と SCF の発現を促進することが示されています(図1)。

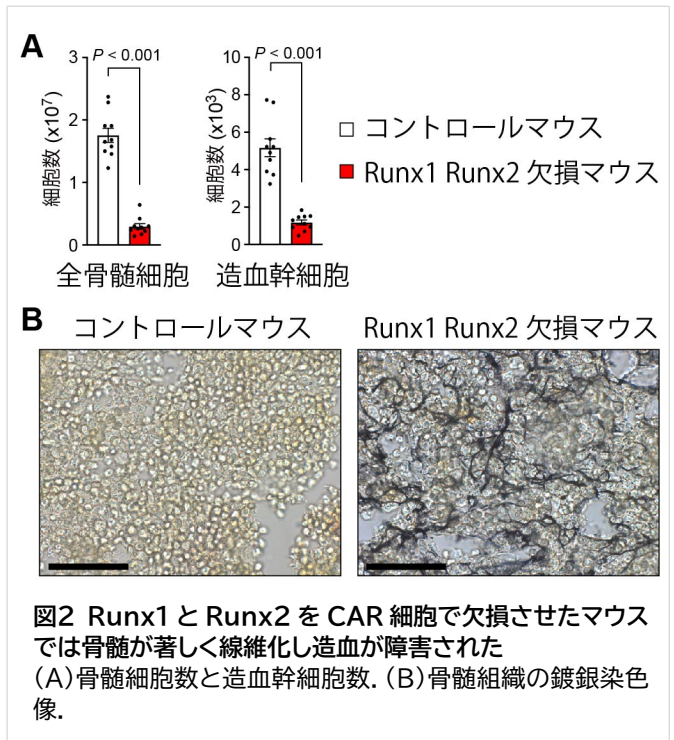
一方、様々な造血器腫瘍で造血を障害し予後不良とする骨髄線維症においては、CAR 細胞が線維芽細胞に変化すると考えられますが、その分子機構は、PDGF 受容体の関与の他、十分明らかではありません。

❖ 研究の内容

研究グループは、造血幹細胞の発生に必須の転写因子 Runx1 と骨芽細胞の発生に必須の転写因子 Runx2 が、CAR 細胞で高発現していることを見出しました。そこで Runx1 と Runx2 の CAR 細胞における機能を明らかにするために、Runx1 または Runx2 のどちらか片方を CAR 細胞で欠損させたマウスを解析したところ、正常な CAR 細胞が形成、維持されました。ところが、Runx1 と Runx2 の両方を CAR 細胞特異的に欠損させたマウスでは、骨髄の血液細胞が著減し、造血幹細胞、前駆細胞および分化細胞が著減していました(図2A)。また、CAR 細胞を分離して解析したところ、CAR 細胞では、線維芽細胞で高発現する III 型コラーゲン、VI 型コラーゲン遺伝子の発現が著しく増加していました。そこで組織学的解析を行ったところ、骨髄の至る所で、線維化の際、線維芽細胞が産生する好銀線維が著しく増加していました(図2B)。

培養した CAR 細胞では、Runx1 または Runx2 を強制発現させると III 型コラーゲン、VI 型コラーゲン遺伝子の発現が低下しました。さらに、骨髄細胞でトロンボポエチン遺伝子を強制発現させた原発性骨髄線維症モデルマウスでは、CAR 細胞の Runx1 と Runx2 の発現が低下していました。

以上より、転写因子 Runx1 と Runx2 が、CAR 細胞の線維化を抑制することにより、造血幹細胞ニッチを維持していることが示唆されました。



❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究により、CAR 細胞の線維化を抑制し、造血幹細胞ニッチを維持する転写因子が明らかになりました。また骨髄線維症においては CAR 細胞で Runx1/2 の発現が低下することがその進展に重要である可能性があり、Runx1/2 が新たな治療標的となる可能性があります。

❖ 掲載情報

掲載紙: *Nature Communications* (2022 年 5 月 12 日 オンライン)

タイトル: “Runx1 and Runx2 inhibit fibrotic conversion of cellular niches for hematopoietic stem cells”

著者名: Yoshiki Omatsu^{1,2,3}, Shota Aiba^{1,2,3}, Tomonori Maeta^{1,2,3}, Kei Higaki^{1,2,3}, Kazunari Aoki⁴, Hitomi Watanabe⁵, Gen Kondoh⁵, Riko Nishimura⁶, Shu Takeda⁷, Ung-il Chung⁸ and Takashi Nagasawa^{1,2,3,*} (*責任著者)

所属:

1. 大阪大学 大学院生命機能研究科 幹細胞・免疫発生研究室
2. 大阪大学 大学院医学系研究科 幹細胞生物学
3. 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター
4. 京都大学 医生物学研究所 幹細胞遺伝学分野
5. 京都大学 医生物学研究所 附属再生実験動物施設
6. 大阪大学 大学院歯学研究科 生化学
7. 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 内分泌代謝科
8. 東京大学 大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 臨床医工学部門

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30266-y>

なお、本研究は、文部科学省日本学術振興会科学研究費助成事業(18H03998, 17H05643, 19K06688, 16H06232)などの支援により行われました。

❖ 用語説明

※1 CAR 細胞

造血幹細胞と造血のニッチを構成する中心的な細胞で、CXCL12(ケモカインファミリーに属するサイトカインの一種)を高発現する細網細胞(CXCL12-abundant reticular cells; CAR cells)として長澤教授らによって発見、命名された。CAR細胞は造血幹細胞と接着する長い細胞突起を持ち、血液細胞を育てる他に、脂肪細胞や、骨を造る骨芽細胞を供給する骨髄特有の細胞である。

※2 転写因子

核の DNA に結合し、mRNA の合成を介して特定のタンパク質の産生を誘導する分子。

※3 Runx1 と Runx2

Runt ドメインと呼ばれる DNA との結合を担うアミノ酸配列を有する転写因子で、Runx1 は造血幹細胞の発生に必須であり、Runx2 は骨芽細胞の発生に必須である。

※4 骨髄線維症

骨髄において、細胞外マトリクスを豊富に産生する線維芽細胞が増加し、造血が低下する疾患。