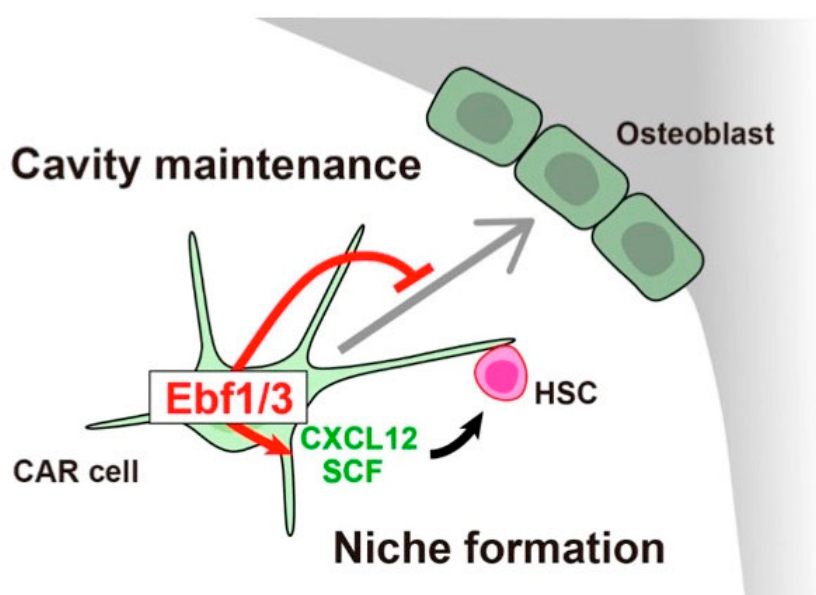


【目的】骨髄で造血幹細胞や造血前駆細胞が接着し、その維持に必須の限局した微小環境はニッチ（niche）と呼ばれる。私たちは、造血幹細胞の維持、免疫担当細胞の産生に必須である CXCL12 を高発現する長い細胞突起を持った間葉系細胞（CAR 細胞）が CXCL12 と SCF の主たる産生細胞で、造血幹細胞・前駆細胞ニッチを構成することを証明した。また、転写因子 Foxc1 が CAR 細胞特異的に発現し、造血幹細胞・前駆細胞ニッチの形成と維持に必須であることを明らかにしたが、Foxc1、CXCL12、SCF のみで CAR 細胞による造血支持の機構を説明できず、未知の分子機構の解明を研究目的とした。

【方法】成体の CAR 細胞で Foxc1 の欠損により発現量に変化する遺伝子のうち転写因子に注目し、生体での役割を検討した。

【結果】転写因子 Ebf3 が CAR 細胞で特異的に発現することを明らかにし、Ebf3 発現細胞を一過性に標識できるマウスを作製し、CAR 細胞が骨髄の間葉系幹細胞であることを証明した。次に、CAR 細胞特異的 Ebf3 欠損マウスを解析したところ、26 週令で造血幹・前駆細胞数が約半分に減少し、90 週令では、骨髄で骨棘が著増し、重度の大理石病症状を呈していた。半減した骨髄腔に残存した CAR 細胞は、骨芽細胞への分化が亢進しており、骨髄腔あたりの造血幹・前駆細胞数が著減し、造血幹・前駆細胞ニッチが障害されていた。以上より、CAR 細胞特異的に発現する Ebf3 が、老齢マウスにおいて CAR 細胞の骨芽細胞への分化の抑制と、造血幹・前駆細胞ニッチの維持に必須であることが明らかになった。これより、CAR 細胞は、造血幹・前駆細胞ニッチの維持に必須の 2 つの転写因子（Foxc1、Ebf3）を特異的に高発現する骨髄特有の間葉系幹細胞であることが示された。

Ebf3 は CAR 細胞特異的に発現し、造血幹細胞・免疫細胞ニッチを維持し、CAR 細胞の骨芽細胞への分化を抑制する



Seike, M. *et al.*, *Genes Dev* 2018