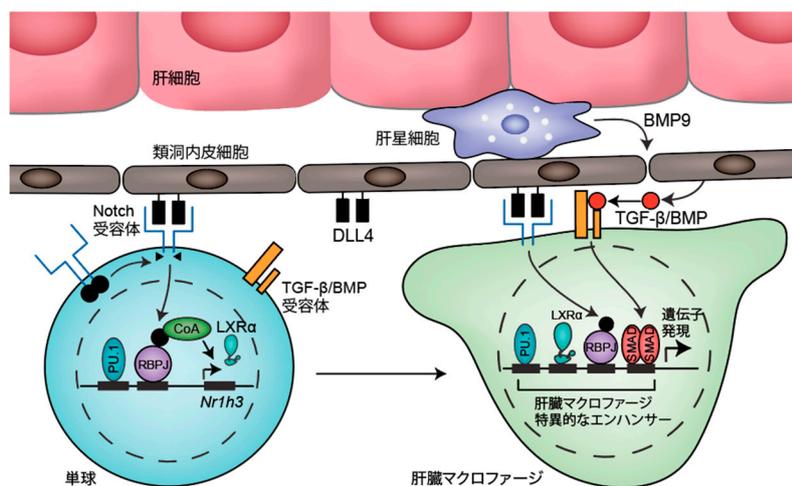


【目的】 組織マクロファージの形質は、組織環境におけるシグナルによって確立・維持されているが、その分子メカニズムは十分に理解されていない。クッパー細胞は肝臓洞に存在する組織マクロファージであり、自然免疫および鉄代謝に重要な役割を果たしている。我々はこれまでに、クッパー細胞に必要なニッチシグナルの同定を行った。その結果、Notch-RBPJ シグナルと TGF-β/BMP-SMAD シグナルの活性化と、肝細胞由来の内因性 LXR アゴニストがクッパー細胞に特異的な遺伝子の発現に必要なことが明らかとなった。本研究では、肝細胞由来シグナルを再現することで、クッパー細胞に特異的な遺伝子を発現するマクロファージの分化法を開発する。

【方法】 低濃度 LPS が DLL4 による転写因子 LXRα の発現誘導に与える影響を評価し、非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) において類洞内皮細胞上に増加する Notch リガンドである JAG1 がマクロファージの遺伝子発現に及ぼす効果を DLL4 と比較解析した。また、ヒト単球由来マクロファージにおいて、DLL4 によるヒトのクッパー細胞特異的遺伝子の発現誘導を試みた。さらに、Cas9-ER-Hoxb8 細胞を作製し、*in vitro* において組織マクロファージの分化を解析するためのツールとしての可能性を検討した。

【結果】 骨髄由来マクロファージにおいて、低濃度 LPS 刺激は Notch リガンド DLL4 による転写因子 LXRα の発現誘導を増強することが明らかとなった。腸管由来 LPS は、クッパー細胞の分化・機能維持に必要な環境シグナルの一つとして機能している可能性がある。また、Notch リガンド JAG1 は、DLL4 と比較してクッパー細胞の系統決定的転写因子の発現誘導効果が弱いことが明らかとなった。JAG1 には DLL4 に拮抗する作用が報告されていることから、NASH における JAG1 の増加が NASH におけるクッパー細胞の変化を促進している可能性がある。DLL4 によるクッパー細胞特異的遺伝子の発現誘導は、ヒト CD14 陽性単球由来マクロファージにおいても確認された。ヒトの肝臓マクロファージにおける疾患依存性の変化を *in vitro* で解析するツールとして利用できる。Cas9-ER-Hoxb8 細胞においても、DLL4 によるクッパー細胞特異的遺伝子の発現誘導を確認できたため、ゲノム編集によるクッパー細胞の分化メカニズムの解析に有用と考えられた。

肝臓由来シグナルによる単球・マクロファージのリプログラミング機構の解析



肝臓由来シグナルによるマクロファージのリプログラミング機構の理解

*In Vitro*におけるクッパー細胞の系統決定的転写因子の発現誘導

