

骨内膜周囲に局在するインテグリン α 8陽性新規間葉系幹細胞は細胞外マトリックスを介した相互作用により造血幹細胞を維持する

湯田, 遼介

<https://hdl.handle.net/2324/7363700>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (4)



氏 名： 湯田 遼介

論文名： 骨内膜周囲に局在するインテグリン $\alpha 8$ 陽性新規間葉系幹細胞は細胞外マトリックスを介した相互作用により造血幹細胞を維持する

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

造血幹細胞 (hematopoietic stem cell; HSC) は、ニッチと呼ばれる特殊な骨髄微小環境に存在し、ニッチとの相互作用によって自己複製能および多分化能が厳密に制御されている。我々は以前の研究より、HSCニッチの1つである骨内膜ニッチがAlcam⁺Sca-1⁻ 骨芽細胞およびAlcam⁺Sca-1⁺ 間葉系幹細胞 (Mesenchymal Stem Cell; MSC)、Alcam⁺Sca-1⁻ 細胞によって構成され、特にAlcam⁺Sca-1⁻ 骨芽細胞がHSCの長期骨髄再構築能を維持することを報告した。一方、Alcam⁺Sca-1⁻ 細胞中には骨芽細胞マーカーを発現しない亜集団の存在が確認された。

本研究では、骨内膜ニッチに存在する未分化な亜細胞集団の同定およびニッチ細胞としての機能の解明を目的として実験を行った。

まず、シングルセルレベルでの定量遺伝子発現解析より、Alcam⁺Sca-1⁻ 細胞集団から、インテグリン $\alpha 8$ (*Itga8*) を発現するMSCを新たに同定した。RNAシーケンス解析の結果、*Itga8*⁺ MSCが他のMSCとは異なる遺伝子発現様式を有することが明らかとなった。また、骨髄中の*Itga8*⁺ MSCの除去は、HSCの減少および骨髄再構築能の低下を引き起こした。さらに、共培養および骨髄移植実験により、*Itga8*⁺ MSCは他のMSCよりも高い造血支持能を持つことが示された。一方、*Itga8*⁺ MSCでは他のMSCよりも造血ニッチ因子の発現が低かったため、新たなニッチ因子を通じてHSCの機能を維持することが示唆された。そこでトランスウェルアッセイを行った結果、*Itga8*⁺ MSCによるHSCの機能制御が細胞間および細胞-細胞外マトリックス (Extracellular matrix; ECM) との相互作用を介することが明らかとなった。さらに、*Itga8*⁺ MSCではECMの一つであるMicrofibril associated protein 4 (*Mfap4*) が特異的に発現していることを見出し、*Mfap4*タンパクの添加によって、HSCの自己複製能が維持されることを明らかにした。

本研究は、*Itga8*⁺ MSCがニッチ細胞であり、HSCの機能制御においてECMシグナルが重要であることを明らかにした。