

ID No.	2058
研究課題名	アンジオクラインシステムによる造血幹細胞の生着制御機構の解明
研究代表者	服部 浩一 (順天堂大学・特任先任准教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	高橋 聡 (東京大学医科学研究所・特任教授) Heissig Beate (順天堂大学・特任准教授)
研究報告書	
本研究では、骨髄組織特異的血管内皮由来のアンジオクライン因子発現・産生を通じた生体恒常性維持機構、アンジオクラインシステムによる造血幹細胞の生着制御機構の解明を主な目的としている。今年度の研究で、研究分担者らは、疾患モデルマウスの実験を通じて、移植前処置で汎用されるサイクロホスファミドの少量持続投与により、内皮由来のアンジオクライン因子IL-6、TGF-β、TNF-αの動脈系血管での発現や産生、そして炎症性サイトカインであるIFN-γ、IL-1、IL-10の産生が阻害されることにより、造血幹細胞動態の制御を通じ、末梢病変組織中への炎症性細胞動員の抑制、一部の慢性炎症性疾患の病態を有意に改善することを報告した。実験結果は、本研究目的である骨髄中の臓器特異的血管内皮が構成するアンジオクラインシステムによる造血幹細胞動態の制御仮説と合致しており、また炎症性サイトカイン産生との相互作用を通じ、アンジオクライン因子を標的とする新しい抗炎症療法の可能性を示唆したものである。 一方代表者らは、多発性骨髄腫の疾患モデルの作製を通じ、骨髄中の血管内皮から分泌されるアンジオクライン因子であるepidermal growth factor like-domain 7(Egfl7)が、同様にアンジオクライン因子に属するインテグリンβ3を受容体とした、転写因子Krüppel-like factor2の活性化を通じて、造血系細胞、また造血系由来の腫瘍細胞増幅にも関与していることを報告した。さらに造血幹細胞、骨髄腫の細胞株に、オートクラインのEgfl7/インテグリンβ3シグナルによる細胞増殖機構が存在することも判明した。以上の研究成果は、いずれも骨髄におけるアンジオクラインシステムを基礎とした造血幹細胞と臓器特異的血管内皮細胞共移植の開発基盤の形成に寄与するものと考える。	