

2024年6月5日(水)

Cellular plasticity of the bone marrow niche promotes hematopoietic stem cell regeneration

Hirakawa H, Gao L, Tavakoli DN, Novakovic GV, Ding L.

**Nat Genet. 2023, 55:1941-1952**

### 骨髄ニッチの細胞可塑性は造血幹細胞の再生を促進する

造血幹細胞は骨髄間質細胞により維持されており、中でもレプチン受容体(LepR)陽性細胞は造血を支持する主な供給源とされている。骨髄移植に伴う放射線照射後は、LepR陽性細胞が脂肪細胞へ極端に分化する。その後、造血幹細胞の再生に伴い脂肪細胞は消失するが、そのメカニズムは十分に解明されていない。そこで筆者らは、LepR陽性細胞が脂肪細胞へ分化するだけでなく、分化した細胞が再びLepR陽性細胞へ脱分化する可能性を考えた。脂肪細胞を特異的に標識することが可能な*Plin1-creER; R26-tdTomato*ノックインマウスを独自に作成し、脂肪細胞の運命を生体内で追跡することとした。放射線照射後はTomato陽性かつペリリピン(Plin)染色陽性の脂肪細胞が増加したが、その後、造血再生に伴いPlin染色陰性のTomato陽性細胞が増加していた。このTomato陽性細胞は細胞突起を有しており、脂肪細胞マーカーの発現が低く、LepR遺伝子の発現が高かった。そのため、放射線照射後のTomato陽性細胞は、脂肪細胞がLepR陽性細胞に脱分化したものである可能性が示唆された。また、このTomato陽性細胞はLepRと同様に骨芽細胞へ分化することが示された。さらに、長管骨の骨髄間質細胞における脂肪分解に有用な酵素であるAtglを欠損させると、脂肪細胞はLepR陽性細胞へ脱分化できず、造血幹細胞の再生機能が減少することが明らかとなった。本研究により、骨髄ニッチ細胞には分化可塑性があり、放射線照射後は脂肪細胞がLepR細胞へ脱分化することで、造血幹細胞の再生が促進されることが明らかとなった。

論文紹介者: 東京歯科大学 薬理学講座・助教・伊藤慎一郎