



Title	Universal fibroblasts across tissues can differentiate into niche cells for hematopoietic stem cells
Author(s)	檜垣, 慧
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105315
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	檜垣 慧
論文題名 Title	Universal fibroblasts across tissues can differentiate into niche cells for hematopoietic stem cells (組織横断的な普遍的線維芽細胞の造血幹細胞ニッチ細胞への分化)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 既報から線維芽細胞はさまざまな組織に散在する線維芽細胞（普遍的線維芽細胞）と特定の組織に特化した線維芽細胞（特異的線維芽細胞）に大別されると考えられる。また普遍的線維芽細胞が特異的線維芽細胞を生み出す可能性が示唆されていたが、直接的な証拠は存在していない。本研究では、普遍的線維芽細胞が骨髄内で造血幹細胞（HSC）ニッチを形成する CAR 細胞という特異的線維芽細胞に分化する能力を持つことを実証した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まず我々は、PDGFRα、Sca-1、CD34という細胞表面抗原を用いて、肺、結腸、筋肉からの普遍的線維芽細胞を同定することを試みた。それぞれの組織におけるPDGFRα⁺Sca-1⁺CD34⁺集団の遺伝子発現と局在を解析し、既報の普遍的線維芽細胞と一致することを明らかにした。次に肺、結腸、筋肉から分離した普遍的線維芽細胞を、BMP2を添加したMatrigelとともに筋肉に移植し、異所的骨形成を誘導した。8週間後、形成された骨髄内にCAR細胞に類似した形態を有する細胞が出現し、HSCの維持に必要なCXCL12、SCF、Foxc1、Ebf3、Runx1などの因子を発現していることが確認された。これにより、普遍的線維芽細胞が骨髄特異的CAR細胞に分化する能力を持つことが実証された。 またそれぞれの臓器から分離した普遍的線維芽細胞を骨髄内に直接移植したところ、これらの細胞がCAR細胞に分化し、HSCニッチを形成する能力を持つことが確認された。移植された細胞はCAR細胞に類似した形態と機能を有していた。よって二つの異なる実験系を用いて普遍的線維芽細胞が骨髄特異的CAR細胞に分化する能力を持つことを実証した。 さらにE17.5の胚において骨膜付近にPDGFRα⁺Sca-1⁺CD248⁺の普遍的線維芽細胞が局在していることを明らかにした。既報で報告されているCAR細胞の前駆細胞と同様の分布をしていることから、これらの普遍的線維芽細胞は、CAR細胞の前駆細胞として機能していることが示唆された。また、四肢の間葉系細胞においてRunx1を片アリル欠損させRunx2を完全に欠損させたマウスでは、骨膜付近の普遍的線維芽細胞が増加する一方で、骨髄内のCAR細胞前駆細胞が欠如しており、これらの転写因子が発生段階でのCAR細胞の分化に必須であることが示唆された。 〔総括(Conclusion)〕 本研究は、普遍的線維芽細胞が、特定の組織ニッチを形成する特異的線維芽細胞に分化する能力を持つことを示した。この成果は、線維芽細胞系譜の理解を深めるだけでなく、幹細胞ニッチの形成に関与するメカニズムの解明にも寄与する。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		檜垣 慧	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	長 澤 正 司 著 者
	副 査	大阪大学教授	杉 昌 和 世 著 者
	副 査	大阪大学教授	妻 木 乾 行 著 者

論文審査の結果の要旨

成体の免疫細胞を含む大部分の血液細胞は、骨髄の造血幹細胞によって生涯にわたり産生されている。造血幹細胞は骨髄に存在するCXCL12を高発現する細網細胞（CAR細胞）によって維持されている。米国のTurleyらは全身の線維芽細胞について、公開されている単一細胞RNAシーケンスデータの組織横断的なメタ解析から、大部分の臓器に存在する普遍的線維芽細胞と、CAR細胞や腸管Foxl1+テロサイトや肝臓Ito細胞を含む臓器特異的な局在と機能を有する特殊線維芽細胞が存在し、普遍的線維芽細胞が特殊線維芽細胞に分化できるという仮説を提唱した。しかし、普遍的線維芽細胞の特殊線維芽細胞への分化能は、実験的に証明されていない。申請者は、筋肉に加えて肺や大腸に存在するPDGFRa⁺Sca-1⁺CD34⁺ 普遍的線維芽細胞がCD248を特異的に発現することを見出し、これらの普遍的線維芽細胞をフローサイトメトリーで分離し、BMP2を含んだマトリゲルと共に筋肉内注射したり、骨髄内に直接注入したところ、造血幹細胞ニッチの形成に必須であるサイトカインCXCL12とSCF、転写因子Foxc1とEbf3を高発現し、試験管内での造血幹細胞維持を亢進する能力を持つ細胞、すなわちCAR細胞に分化することを示した。

この結果より、CAR細胞に分化する能力をもつ普遍的線維芽細胞が全身に分布していることが明らかになった。また、普遍的線維芽細胞の他の特殊線維芽細胞への分化能を今後検証する必要があるが、様々な組織の特殊線維芽細胞が障害を受けた際、近傍の普遍的線維芽細胞が分化し、その再生に寄与する可能性が支持された。これらの知見は、線維芽細胞系列の階層性の理解に重要な進展をもたらし、檜垣氏を筆頭著者としてCell Reports誌上で論文発表され、本論文は、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えている。以上より、本論文は、混沌としていた線維芽細胞の研究に加え、血液学、免疫学、幹細胞生物学の進展に寄与するもので、博士の学位を授与するに値するものと認める。