

日本学士院賞 受賞者 長澤丘司



専攻学科学目 免疫学・血液学・幹細胞生物学

生年	昭和三十六年	七月	名古屋大学医学部医学科卒業
略歴	昭和六二年	三月	大阪大学大学院医学研究科博士課程修了
	平成五年	三月	大阪大学大学院医学研究科博士課程修了
	同五年	三月	医学博士
	同七年	四月	日本学術振興会特別研究員
	同七年一〇月		大阪府立母子保健総合医療センター研究所主任研究員
	同一〇年八月		大阪府立母子保健総合医療センター研究所部長
	同一四年	四月	京都大学再生医科学研究所教授（平成二七年一二月まで）
	同二八年一月		大阪大学大学院生命機能研究科教授（現在に至る）
	同二八年一月		大阪大学大学院医学系研究科教授（併任、現在に至る）
	同二九年四月		大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授（併任、現在に至る）
	同三〇年四月		京都大学名誉教授

医学博士長澤丘司氏の「造血幹細胞と造

血、骨を維持する骨髓微小環境の解明」

に対する授賞審査要旨

血液細胞は、酸素を運搬する赤血球、病原体を排除する免疫担当細胞等の白血球、血管の損傷を修復する血小板を含む生命の維持に欠かせない細胞群である。血液細胞の大部分の細胞寿命は短く、骨の中心部分の空洞を占める骨髓で、造血幹細胞より、生涯生み出され続けている。しかし、血液細胞を用いた培養では造血幹細胞や造血を維持することができず、骨髓には造血に重要な微小環境を提供する非血球細胞が存在すると考えられてきた。特に、造血幹細胞が接着し、その維持に必須の微小環境は「造血幹細胞ニッチ」と命名され注目された。しかし、造血幹細胞ニッチを含む造血を維持する微小環境の実体や機能は長年の謎であった。造血微小環境に関しては、一九七〇年代にワイズが傍血管細網細胞、デキスターが骨髓細胞の培養系でのストローマ細胞であると報告したが、それらの細胞種や機能は不明であった。造血幹細胞ニッチに関しては、二〇〇三年に米国の研究者が骨を造る骨表面の骨芽細胞が構成すると報告

し、定説となりつつあった。

(一) 長澤丘司氏は、骨髓微小環境の理解には、造血に必須のサイトカインを同定することが重要であると考え、免疫系の主役で抗体を分泌するB細胞に注目し、発現クローニング法を用いてB前駆細胞の増殖を促進する分子としてケモカインファミリーに属するサイトカインCXCL12 (別名SDF-1、PBSF) を同定した。次に、CXCL12遺伝子欠損マウスを作製し、CXCL12が生体でのB細胞の産生に必須であることを証明した。一方、胎生期において、造血幹細胞は肝臓で増殖した後、骨髓に生着するが、生着の分子機構は不明であった。長澤氏は、CXCL12欠損マウス胎児の造血幹細胞が骨髓特異的に著減することを見だし、造血幹細胞の骨髓での生着に必須の環境因子の発見という画期的な成果となった。次いでCXCR4 (膜七回貫通型受容体) 欠損マウスを作製し、CXCR4がCXCL12の生理的受容体であること、成体骨髓での造血幹細胞の維持と免疫担当細胞の産生に必須であること、臓器(胃腸管)特異的な血管形成に必須であることを明らかにした。

(二) 次に、長澤氏はCXCL12を発現する細胞に注目し、CXCL12発現細胞を蛍光で可視化できるマウスの作製により、骨髓でCXCL12を著しく高発現する長い細胞突起を持つ細胞を発見し、CXCL12高発現細網細胞(CXCL12-abundant reticular (CAR)細胞)と命名した。

また、造血幹細胞の大部分がCAR細胞の突起と接着すること、CAR細胞特異的に細胞死を誘導できるマウスを作製してCAR細胞が造血幹細胞と造血の維持に必須であることを示し、CAR細胞が造血幹細胞ニッチを構成することを証明した。更に、CAR細胞は、CXCL12とSCF (stem cell factor) の主たる産生細胞であり、脂肪細胞と骨芽細胞に分化できることを示した他、造血幹細胞ニッチの数は、幹細胞数より著しく多いことを実証し、造血幹細胞ニッチの概念を一新した。

(3) さらに、長澤氏は転写因子Foxc1とEbf3がCAR細胞特異的に高発現していること、CAR細胞でFoxc1を欠損させると、造血幹・前駆細胞が著減し、その後、骨髄は脂肪細胞で満たされることを見いだした。また、CAR細胞でEbf1とEbf3を欠損させると骨髄が骨で埋め尽くされたことから、CAR細胞において、Foxc1が造血幹細胞ニッチの形成と脂肪細胞への分化の抑制に、Ebf1/3が骨芽細胞への分化の抑制に必須であることを明らかにした。これらの発見によって、哺乳類ではじめて幹細胞ニッチの形成・維持の分子基盤が明らかになり、幹細胞ニッチに特化した細胞系列の存在が分子レベルで実証された。

(4) 一方、成体の骨は破骨細胞による吸収と骨芽細胞による新生を繰り返すことによって維持され、骨髄には脂肪細胞が存在し、老

齢になると増加する。長澤氏は、CAR細胞が成体骨髄の全ての脂肪細胞や骨芽細胞を供給する間葉系幹細胞 (MSC) であることを明らかにした。

造血幹細胞と造血の維持において、骨芽細胞でなくCAR細胞が中心的な役割を担うことは、異なる手法を用いたモリソンの最新の研究でも確認され、造血幹細胞ニッチ構成細胞についての論争には決着がついている。長澤氏は、造血幹細胞の生着と維持、免疫担当細胞の産生に必須のサイトカインを発見し、これを基盤に造血幹細胞と造血を維持するニッチを構成する細胞を同定すると共に、その形成および機能の分子機構を解明した。造血、免疫担当細胞の産生を理解する上で、血液細胞と微小環境は、車の両輪をなし、同氏は微小環境の実体を解明した。また、同氏の研究は、哺乳類で最初に幹細胞ニッチを同定し、骨髄の間葉系幹細胞の実体を解明したことから、血液学、免疫学に加えて、幹細胞生物学、骨代謝学においても顕著な業績である。一方、癌の化学療法等で重要な骨髄移植療法的主流になりつつある末梢血幹細胞移植において、CXCR4阻害剤が造血幹細胞を骨髄から末梢血中に湧出させ、幹細胞提供者の負担を著減させる薬剤として米国企業により上市され、同氏の研究は臨床応用につながっている。以上より、同氏は、独創的な研究によ

り、基礎医学、臨床医学の進展に多大な貢献をなした。

牛嶋孝輝・鎌田の回顧

1. Nagasawa, T., Kikutani, H., and Kishimoto, T. Molecular cloning and structure of a pre-B-cell growth-stimulating factor. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 91; 2305–2309, 1994.
2. Nagasawa, T., Hirota, S., Tachibana, K., Takakura, N., Nishikawa, S., Kitamura, Y., Yoshida, N., Kikutani, H., and Kishimoto, T. Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXCL12 chemokine PBSF/SDF-1. **Nature**, 382; 635–638, 1996.
3. Nagasawa, T., Nakajima, T., Tachibana, K., Iizasa, H., Bleul, C. C., Yoshie, O., Matsushima, K., Yoshida, N., Springer, T. A., and Kishimoto, T. Molecular cloning and characterization of a murine pre-B-cell growth-stimulating factor/stromal cell-derived factor 1 receptor, a murine homolog of the human immunodeficiency virus 1 entry coreceptor fusin. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 93; 14726–14729, 1996.
4. Murakami, T., Nakajima, T., Koyanagi, Y., Tachibana, K., Fujii, N., Tamamura, H., Yoshida, N., Waki, M., Matsumoto, A., Yoshie, O., Kishimoto, T., Yamamoto, N., and Nagasawa, T. A small molecule CXCR4 inhibitor that blocks T cell line-tropic HIV-1 infection. **J. Exp. Med.**, 186; 1389–1393, 1997.
5. Tachibana, K., Hirota, S., Iizasa, H., Yoshida, H., Kawabata, K., Katoka, Y., Kitamura, Y., Matsushima, K., Yoshida, N., Nishikawa, S., Kishimoto, T., and Nagasawa, T. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vasculatization of the gastrointestinal tract. **Nature**, 393; 591–594, 1998.
6. Kawabata, K., Ujikawa, M., Egawa, T., Kawamoto, H., Tachibana, K., Iizasa, H., Katsura, Y., Kishimoto, T., and Nagasawa, T. A cell-autonomous requirement for CXCR4 in long-term lymphoid and myeloid reconstruction. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 96; 5663–5667, 1999.
7. Egawa, T., Kawabata, K., Kawamoto, H., Amada, K., Okamoto, R., Fujii, N., Kishimoto, T., Katsura, Y., and Nagasawa, T. The earliest stages of B cell development require a chemokine stromal cell-derived factor/pre-B cell growth-stimulating factor. **Immunity**, 15; 323–334, 2001.
8. Ara, T., Tokoyoda, K., Sugiyama, T., Egawa, T., Kawabata, K., and Nagasawa, T. Long-term hematopoietic stem cells require stromal cell-derived factor-1 for colonizing bone marrow during ontogeny. **Immunity**, 19; 257–267, 2003.
9. Ara, T., Nakamura, Y., Egawa, T., Sugiyama, T., Abe, K., Kishimoto, T., Matsui, Y., and Nagasawa, T. Impaired colonization of the gonads by primordial germ cells in mice lacking a chemokine, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1). **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 100; 5319–5323, 2003.
10. Tokoyoda, K., Egawa, T., Sugiyama, T., Choi, B.-I., and Nagasawa, T. Cellular niches controlling B lymphocyte behavior within bone marrow during development. **Immunity**, 20; 707–718, 2004.
11. Nagasawa, T. Microenvironmental niches in the bone marrow required for B-cell development. **Nat. Rev. Immunol.**, 6; 107–116, 2006.
12. Sugiyama, T., Kohara, H., Noda, M., and Nagasawa, T. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. **Immunity**, 25; 977–988, 2006.
13. Kohara, H., Omatsu, Y., Sugiyama, T., Noda, M., Fujii, N., and Nagasawa, T. Development of plasmacytoid dendritic cells in bone marrow stromal cell niches requires CXCL12-CXCR4 chemokine signaling. **Blood**, 110; 4153–4160, 2007.
14. Omatsu, Y., Sugiyama, T., Kohara, H., Kondoh, G., Fujii, N., Kohno, K., and Nagasawa, T. The essential functions of adipo-osteogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche. **Immunity**, 33; 387–399, 2010.
15. Noda, M., Omatsu, Y., Sugiyama, T., Oishi, S., Fujii, N., and Nagasawa, T.

- CXCL12-CXCR4 chemokine signaling is essential for NK-cell development in adult mice. **Blood**, 117; 451–458, 2011.
16. Nagasawa, T., Omatsu, Y., and Sugiyama, T. Control of hematopoietic stem cells by the bone marrow stromal niche: the role of reticular cells. **Trends Immunol.**, 32; 315–320, 2011.
 17. Greenbaum, A., Hsu, Y.-M. S., Day, R. B., Schuettpelz, L. G., Christopher, M. J., Borgerding, J. N., Nagasawa, T., and Link, D. C. CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance. **Nature**, 495; 227–230, 2013.
 18. Omatsu, Y., Seike, M., Sugiyama, T., Kunze, T., and Nagasawa, T. Foxc1 is a critical regulator of haematopoietic stem/progenitor cell niche formation. **Nature**, 508; 536–540, 2014.
 19. Shimoto, M., Sugiyama, T., and Nagasawa, T. Numerous niches for hematopoietic stem cells remain empty during homeostasis. **Blood**, 129; 2124–2131, 2017.
 20. Seike, M., Omatsu, Y., Watanabe, H., Kondoh, G., and Nagasawa, T. Stem cell niche-specific Ebf3 maintains the bone marrow cavity. **Genes Dev.**, 32; 359–372, 2018.