

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

平成 27年 1月 5日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 医学研究科 / 附属病院輸血細胞治療部

職 名・学 年 博士課程2年

氏 名 佐 藤 淳 至

助成の種類	平成26年度・若手研究者在外研究支援・国際研究集会発表助成		
研究集会名	第56回アメリカ血液学会年次総会		
発表題目	Essential Roles of C/EBP β in Survival of Ly6C- monocytes		
開催場所	アメリカ合衆国カリフォルニア州サンフランシスコ		
渡航期間	平成 26年 12月 5日 ~ 平成 26年 12月 11日		
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()		
会計報告	交付を受けた助成金額	200,000円	
	使用した助成金額	200,000円	
	返納すべき助成金額	0円	
	助成金の使途内訳	航空券(往復) 10,9910円	
		宿泊費(Holiday INN CIVIC CENTER、5泊) 64,500円	
学会登録料(Non-Member in Training) 23,500円			
京都～関西国際空港間の交通費(一部) 2,090円			
	合計 200,000円		
当財団の助成について	この度は海外学術集会での研究成果発表にあたり、貴財団の助成を受けることができ本当に助かりました。応募、採用決定、助成金振込、成果報告に至る全てのプロセスが簡便であり、貴財団職員様の迅速丁寧な御対応には感謝の言葉もございません。来年度の同時期にもアメリカ血液学会への演題応募を予定しており、再び貴財団の助成に応募できたら幸甚と考えております。		

成果の概要／佐藤淳至

平成 26 年 12 月 5 日から平成 26 年 12 月 11 日にかけて、アメリカ合衆国カリフォルニア州サンフランシスコで開催された第 56 回アメリカ血液学会年次総会に、貴財団の国際研究集会発表助成・若手を受けて参加することができましたので成果の概要を報告致します。

上述の学術集会は世界各国から 2 万人が参加する血液学(基礎から臨床まで)の分野で最も権威ある国際学会です。毎年 12 月第 1 週(金曜日~火曜日の 5 日間)にアメリカ合衆国内のいくつかの都市が持ち回りで開催していますが、今回はサンフランシスコでの開催でした。前回の第 55 回はルイジアナ州ニューオーリンズでの開催でしたが、大寒波で凍りついた乗り継ぎ空港のダラス・フォースワースで 2 日間足止めされるという不運な旅程でしたが、今回のサンフランシスコは関西国際空港からの直行便があり、気候も穏やかで、大変快適な学会参加となりました。

我々の発表は 12 月 8 日の早朝の口演セッションで、転写因子 C/EBP β が Ly6C 陰性単球の生存に必須であることを世界で初めて報告するものでした。

マウス単球は表面抗原 Ly6C の発現の有無により、機能的に異なる 2 つのサブセットに分かれることが最近の研究で判明しています。野生型(WT)マウス骨髄から各分化段階(造血幹細胞~各系統の成熟血球)の血球集団を分離し、それぞれにおける C/EBP β の mRNA レベルを測定したところ、成熟単球、特に Ly6C 陰性単球において極めて高レベルの C/EBP β mRNA の発現を認め、Ly6C 陰性単球において C/EBP β が非常に重要な役割を果たしている可能性が示唆されました。

次に C/EBP β 欠損(KO)マウスの末梢血白血球をフローサイトメトリーで解析すると、CD11b⁺CD115⁺を示す単球の頻度が WT マウスのそれに比して有意に減少しており、特に Ly6C 陰性単球はほぼ消失していることを発見しました。C/EBP β KO マウスにおけるこの Ly6C⁻単球欠損が血球側の要因によるものか血球外の要因によるものかを判断するため、CD45.2⁺ WT 骨髄細胞または CD45.2⁺ KO 骨髄細胞を、CD45.1⁺ WT 骨髄細胞と共に、致死性 γ 線照射を行った CD45.1⁺レシピエント WT マウスに競合移植したところ、移植後 6 週の末梢血キメリズム解析にて KO 骨髄細胞由来の Ly6C 陰性単球は欠損しており、C/EBP β 欠損による Ly6C 陰性単球造血障害は血球側の要因が主と考えられました。MX1-Cre⁺ C/EBP β ^{flxed/flxed} マウスの解析でも C/EBP β KO マウスと同様の単球減少がみられ、C/EBP β は単球前駆細胞より成熟単球特異的に必要とされることが示唆されました。

WT マウスと C/EBP β KO マウスの間で、骨髄系前駆細胞及び成熟単球に細胞周期状態の差は認められませんでした。一方、C/EBP β KO マウスの末梢血中 Ly6C 陰性単球において著しいアポトーシス亢進が認められました。C/EBP β KO Ly6C 陰性単球におけるこのアポトーシス亢進は Bcl2 遺伝子のレトロウイルストランスダクションによって部分的に緩和されました。

先行研究で Nr4a1、CX3CR1、S1PR5 が Ly6C 陰性単球の生存及び骨髄からの末梢への移

動に必要であるという報告があり、我々は C/EBP β KO Ly6C 陰性単球においてこれらの遺伝子の発現を評価しました。結果、これらの遺伝子の mRNA レベルの著明な低下を認め、C/EBP β はこれらの遺伝子を直接的または間接的に制御していることが示唆されました。

以上から、C/EBP β は Ly6C 陰性単球の生存に必須であるという新しい知見が得られ、今後我々は C/EBP β が制御する下流の分子メカニズムやヒト疾患との関連を追求していく予定です。

本国際学会への参加は、自分たちの研究成果を世界に向けて発表できる貴重な機会となったのみならず、今後の我々の研究の発展に寄与し得る有益な多くの情報を与えてくれました。

12月6日の午後から半日をかけて、正常から白血病まで広範に渡る骨髄系造血の最新の知見を議論する **Friday Scientific Workshop on Myeloid Development** に参加しました。我々の研究の協力者である Harvard 大学の Daniel G. Tenen 博士も議長/演者として登壇され、MLL-AF9 導入マウス AML モデルの系で C/EBP α による myeloid 系への分化が AML の発症に必要であることを示唆する plenary data を示されました。変異した造血幹細胞は pre-leukemic な状態であり、myeloid 系への分化過程(GMP の段階)で leukemia-initiating cells としての能力を獲得する可能性を支持する興味深い発表でした。

口演やポスターのセッションでは、現在我々が取り組んでいる「造血ストレス下での C/EBP β の造血幹・前駆細胞制御」の研究に活かすことを意識して聴講する演題を選択しました。特に 12月9日夕方の HSPC(Hematopoietic Stem and Progenitor Cell) Stress and Self-Renewal の口演セッションではこうしたテーマの発表が相次ぎ、我々にとって大変興味深い分子メカニズムがいくつも登場しました。またこの分野では国内外の機関に所属する日本人研究者の活躍が目立ち、我々にとっても非常によい刺激となりました。

簡単ではありますが、以上を今回の国際研究集会における成果の報告とさせていただきます。

最後になりましたが、今回貴重な研究発表、情報収集、交流の機会を与えて下さった京都大学教育研究振興財団の関係者皆様に厚く御礼申し上げます。貴財団の益々の御繁栄を心より御祈り申し上げます。