

解禁日時:平成 29 年 5 月 17 日(水)午前 1 時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 29 年 5 月 10 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

### 「がん悪化や炎症を主導するマクロファージの源となる細胞を発見」 — がんや難治性炎症疾患治療に期待 —

#### 【ポイント】

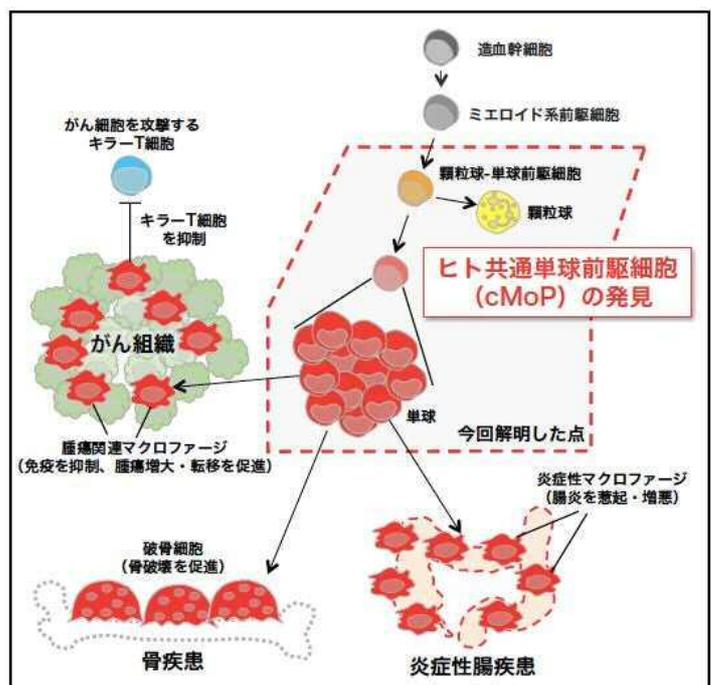
- 単球は、がん発生や炎症に伴い血中から当該組織に入り、マクロファージに分化します。
- 単球由来マクロファージは、がん組織ではがん細胞の増殖・浸潤を促進し、炎症性腸疾患では炎症を惹起して病態を増悪させます。
- 私たちのグループは、盛んに増殖しながらヒト単球のみを供給する細胞の同定に成功し、ヒト共通単球前駆細胞(human cMoP)と定義しました。
- 本研究成果は、ヒト単球分化経路を初めて解明したことに加え、human cMoP を標的とすることで、がんや難治性炎症疾患の治療への応用が期待されます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・生体防御学の榎木俊聡(おおてき としあき)教授らの研究グループは、東京医科歯科大学で行った研究成果として、ヒト単球のみを生み出す源の細胞を発見しました。この研究成果は、国際科学誌Immunity(イミュニティ)の2017年5月16日付オンライン速報版で公開されます。

#### 【研究の背景】

生後、単球は骨髄で作られ、がんの発生や炎症に伴い血液から当該組織に入り込み、マクロファージに分化して、それら疾患病態の進展・増悪化に関与します。がん組織では、腫瘍関連マクロ

ファージ(TAM)として、がん細胞の増殖・浸潤・転移を直接促す因子を放出する一方、がん細胞を破壊するキラーT細胞をはじめとする免疫細胞の働きを抑制することによって、がん細胞監視機構を麻痺させます。TAMの



存在とがんの悪性化には高い相関性が報告されています。炎症性腸疾患では、単球は腸粘膜で炎症惹起マクロファージになり TNF  $\alpha$  を大量に産生して炎症病態を悪化・拡大させます。TNF  $\alpha$  阻害剤は炎症性腸疾患治療薬として奏功しています。それら疾患以外にも、単球由来のマクロファージや破骨細胞は、肥満や動脈硬化、組織の繊維化、骨粗鬆症などへの積極的関与が報告されています。

一方、ヒトにおいて、単球がどのような細胞から作られるのか、単球のみを作る源になる細胞が存在するのかなど、多くの点が不明でした。当該細胞を起点とした単球分化経路が明らかになると、がんや難治性炎症疾患の治療戦略に道が拓けるため、その同定が急がれていました。

### 【研究成果の概要】

研究グループは、ヒト単球の分化経路を明らかにするため、臍帯血または骨髄細胞を用いてさまざまな表面分子のスクリーニングを行い、ヒト単球に高発現する CD64 と CLEC12A に着目しました。ヒト臍帯血や骨髄中には、顆粒球と単球への分化能を併せ持つ GMP (granulocyte and monocyte progenitor) という前駆細胞が報告されていました。研究グループは、この GMP が CD64 と CLEC12A の発現レベルによって 4 つの亜集団に分かれることを見出しました。そして各分画の分化能を解析したところ、CLEC12A<sup>hi</sup>CD64<sup>hi</sup> 分画は単球のみに、CLEC12A<sup>hi</sup>CD64<sup>int</sup> 分画は単球と顆粒球に分化しました。これら 2 分画はリンパ球への分化能を完全に欠落していることも確認しました。残り 2 つの分画は雑多な前駆細胞の集合体でした。これらの結果から、CLEC12A<sup>hi</sup>CD64<sup>hi</sup> 分画が単球のみを数多く産生する前駆細胞と結論付け、ヒト共通単球前駆細胞 (human common monocyte progenitor, cMoP) と定義しました。これまで GMP と定義されていた前駆細胞は、CD64 と CLEC12A の発現パターンによって細分化できる複数の前駆細胞の集合体であることが判明し、研究グループは、その中の 1 つがヒト単球のみを多く産み出す cMoP であることを証明しました(図)。

### 【研究成果の意義】

本研究成果において、研究グループはヒト単球の源である cMoP の同定に成功し、同細胞を起点としたヒト単球の分化経路を明らかにしました。ヒト cMoP は多くの単球を作り出し、単球はがん組織で腫瘍関連マクロファージ (TAM)、炎症性腸疾患で炎症惹起マクロファージ、骨疾患で破骨細胞に各々分化することが予想されるため(図)、ヒト cMoP を標的とした新規治療法の開発が期待されます。現在製薬企業との共同研究で、ヒト cMoP を標的とした治療薬の探索を進めています。

### 【論文情報】(英文で記載)

掲載誌: Immunity

論文タイトル: Identification of a human clonogenic progenitor with strict monocyte differentiation potential – a counterpart of mouse cMoPs

**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 先端分子医学研究部門

生体防御学分野 樗木 俊聡(おおてき としあき)

E-mail: [ohteki.bre@mri.tmd.ac.jp](mailto:ohteki.bre@mri.tmd.ac.jp) TEL 03-5803-4746

川村 俊輔(かわむら しゅんすけ)

E-mail: [gosby.bre@mri.tmd.ac.jp](mailto:gosby.bre@mri.tmd.ac.jp) TEL 03-5803-4762

URL: <http://www.tmd.ac.jp/mri/bre/index.html>

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: [kouhou.adm@tmd.ac.jp](mailto:kouhou.adm@tmd.ac.jp)