

内因性カンナビノイドシステムを介する造血幹細胞制御機構の解明

細川健太郎

九州大学大学院医学研究院 幹細胞再生修復医学分野

【研究の背景】

造血幹細胞(HSC)は、生涯を通じて血球産生に貢献しているため、成体 HSC の細胞周期を静止期に留めることは自己複製能や多分化能の維持に重要である。これまでに申請者らは、静止期 HSC 特異的な転写因子として Foxp2 を同定し、これが細胞周期の抑制や幹細胞機能の維持に貢献することを明らかにした(投稿中)。さらに申請者はこれらの結果を基に、Foxp2 の上流のシグナル伝達機構について解析したところ、カンナビノイド受容体の関与が示唆された。内因性カンナビノイドシステムは、痛みの調節、免疫応答、食欲、記憶など、様々な生理機能に関与し、体内のホメオスタシスを維持するのに重要な役割を果たしている¹⁻³⁾。このシステムでは、内因性カンナビノイドと呼ばれる脂質メディエーター群をリガンドとして、細胞表面に発現するカンナビノイド受容体を介して各器官や組織の機能が調節されることが知られている^{4,5)}。

一方慢性的な炎症状態は幹細胞の機能低下に関与しており、DNA 損傷の蓄積のため将来的な造血器疾患リスクが高まることが知られるが^{6,7)}、炎症性の増殖ストレス下の HSC において、内因性カンナビノイドシステム(ECS)がどのように機能するのかに関しては不明な点が多く残されている。

【目 的】

上記のような背景のもと、ECS が Foxp2 の制御を介した HSC の増殖をコントロールしていることが考えられたため、以下の内容を明らかにすることを目的とした。

1. **カンナビノイド受容体—Foxp2 シグナルの機能を明らかにする**
2. **多価不飽和脂肪酸(PUFA)摂取が HSC の機能に与える影響の解明**

【方 法】

1. **カンナビノイド受容体—Foxp2 シグナルの機能解明**

野生型マウス由来 HSC にカンナビノイド受容体アゴニスト単体、アゴニスト+逆作動薬の組み合わせで培養後、Foxp2 の遺伝子発現を比較した。また同アゴニストを野生型マウスに対して投与後、HSC における Foxp2 の発現を解析した。さらに Foxp2 欠損マウスに対してアゴニストの投与を行い、HSC における Foxp2 の発現がカンナビノイド受容体を介したシグナルに与える影響について解析した。

LPS 投与による急性炎症モデルマウス由来 HSC におけるカンナビノイド受容体の発現を Foxp2 の発現と共に確認した。さらに Foxp2 欠損マウスにおいて炎症後の回復過程を対照群と比較することで、Foxp2 の欠損が炎症からの回復に与える影響について解析した。

2. **多価不飽和脂肪酸(PUFA)摂取が HSC の機能に与える影響の解明**

PUFA はカンナビノイド受容体のアゴニストとして機能することが知られている。そこで PUFA の摂取が生体の HSC の機能に与える影響を解析するため、PUFA を豊富に含む食餌を与えた群と対照群の HSC における Foxp2 の発現を解析し、さらに細胞周期に与える影響について解析を行った。

【結 果】

1. カンナビノイド受容体—Foxp2 シグナルの機能解明

アゴニスト単独群では、F_{oxp2} の発現が対照群と比較して高い一方、逆作動薬と組み合わせた群では F_{oxp2} の発現は向上しなかった。また、アゴニスト投与を行った野生型マウス由来 HSC では、対照群と比較して F_{oxp2} の発現が増加しており、細胞周期も静止期の割合が多いことが分かった。また、F_{oxp2} 欠損マウスに対してアゴニスト投与した場合、対照マウスでは静止期にあるものが増加していたのに対し、欠損マウスに同処理を行っても細胞周期に影響はなかった。

急性炎症モデルマウスの HSC は、増殖のピークである LPS 投与後 5 日目までカンナビノイド受容体の発現は低下し、その後再び細胞周期が静止期に転じるタイミングで発現増加を始めるという挙動を示した。また、F_{oxp2} 欠損マウスに対し急性炎症を起こした場合、炎症発症後 11 日目の時点で欠損群では HSC の静止状態や HSC 分画の回復が遅れることを見出した。

2. 多価不飽和脂肪酸(PUFA)摂取が HSC の機能に与える影響の解明

PUFA を多く含む食餌と標準食を与えられた野生型マウス間で、HSC における F_{oxp2} の発現を比較すると、PUFA 群で向上することが分かった。また、PUFA 群では HSC における細胞周期の静止状態にあるものの割合が高かった。

【考 察】

本研究では、申請者のこれまでに明らかにしてきた、HSC における転写因子 F_{oxp2} が静止期に寄与するという研究成果をさらに発展させるものであり、HSC における F_{oxp2} シグナルを細胞外から制御する仕組みとして内因性カンナビノイドシステムに着目した。HSC において、カンナビノイド受容体からのシグナルによって F_{oxp2} の発現が向上し、HSC の静止状態を維持する役割が示唆された。逆に、F_{oxp2} が欠損している場合、この効果は見られないことから、カンナビノイド受容体のシグナルの下流に F_{oxp2} を介した転写機構が存在することが考えられた。また急性炎症モデルでは、カンナビノイド受容体の発現が炎症の進行とともに変動し、F_{oxp2} の存在が HSC の静止状態の回復に重要であることが考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

カンナビノイド受容体アゴニストが F_{oxp2} の発現を促進し、HSC の静止状態を維持することが示されたことから、これらの受容体をターゲットにした治療法が、HSC の維持や再生に役立つ可能性があると考えられる。特に、骨髄移植やその他の再生医療において、HSC の機能を最適化するための新しいアプローチとして期待される。また、PUFA の摂取が HSC における F_{oxp2} の発現を促進し、細胞周期の静止状態を維持する効果があることから、栄養療法としての PUFA の重要性が示唆される。特に、HSC の機能維持や再生をサポートするための食事療法として、PUFA を多く含む食品の摂取が推奨される可能性がある。

【参考・引用文献】

- 1) Osafo N et al., Endocannabinoid system and its modulation of brain, gut, joint and skin inflammation. *Mol Biol Rep.* 48(4):3665–3680. 2021.
- 2) Busquets-García A et al., Metabolic Messengers: endocannabinoids. *Nat. Metab.* 4, 848–855. 2022.
- 3) Wu J. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. *Acta Pharmacol Sin.* 40(3):297–299. 2019.
- 4) Pagotto U et al., The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev.* 27(1):73–100. 2006.
- 5) Xin Y et al., Components of the Endocannabinoid System and Effects of Cannabinoids Against Bone Diseases: A Mini-Review. *Front Pharmacol.* 12:793750. 2022.
- 6) Caiado F et al., IL-1 in aging and pathologies of hematopoietic stem cells. *Blood.* 144(4):368–377. 2024.
- 7) Cinat D et al., DNA Damage-Induced Inflammatory Microenvironment and Adult Stem Cell Response. *Front. Cell Dev. Biol.*, 9. 2021.