

## 【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



### 研究課題名 造血幹細胞のホメオスターシスの維持と破綻

熊本大学・大学院先端機構・客員教授 **すだ としお**  
**須田 年生**

研究課題番号: 26221309 研究者番号: 60118453

研究分野: 医歯薬学

キーワード: 造血幹細胞、ニッチ、活性酸素、低酸素

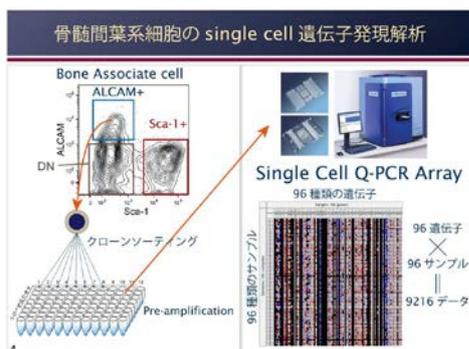
#### 【研究の背景・目的】

幹細胞は、多方向に分化すると同時に未分化性を維持することのできる細胞である。造血幹細胞の増殖・分化は自律的に決定されるだけでなく、周囲の細胞や分子(ニッチ)によって制御されている。このニッチが幹細胞の運命にどのように関わるかを知ることは、幹細胞の恒常性を知る上できわめて重要である。本研究では、骨髄における造血幹細胞ニッチの構造を組織学的に再解析し、周辺細胞がいかなる分子機構で幹細胞を制御しているかを明らかにする。また、幹細胞はどのような機構で分裂を停止し、静止期を維持しているかを検討する。さらに、単細胞における遺伝子発現解析により幹細胞の分裂様式を解析し、幹細胞の属性である自己複製とその制御機構の解明に迫る。造血幹細胞における加齢に伴うDNA損傷の蓄積、ニッチ機能の劣化を通して、造血システムの恒常性の破綻を解析する。

#### 【研究の方法】

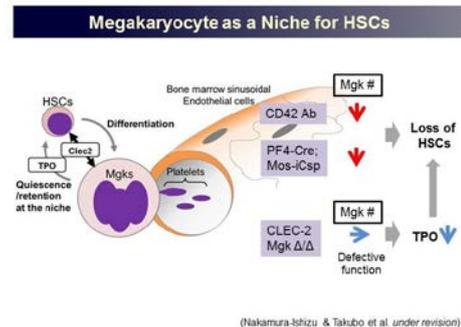
A) 造血幹細胞ニッチの解析: 骨髄造血ニッチの組織学構築を免疫染色や超微細形態観察を中心に解析する。ことに血管新生、造骨・破骨との関係で明らかにする。ニッチ細胞を分離し、幹細胞に作用するニッチ因子を同定し、その機能を解析する。また、低酸素性ニッチにある幹細胞の代謝学的特性を明らかにし、幹細胞がどのようにして未分化性を維持しているかを解明する。

B) 幹細胞ニッチの構築と制御: 上記の研究成果をもとに、ニッチ操作によって、幹細胞の静止期・分裂期を制御し、新たな骨髄移植技術を開発する。また一方、単離した幹細胞の分裂様式を microfluidics を用いた Single cell gene expression などにより解析し、ニッチが自己複製過程をいかに制御しているかを解明する。



#### 【期待される成果と意義】

造血幹細胞のニッチとしては、未分化間葉系細胞、骨芽細胞、破骨細胞、および類洞構造という特徴をもつ血管内皮細胞が存在する。これらの細胞(巨核球、マクロファージなどの血液細胞を含む)と造血幹細胞の位置関係を免疫組織学、分子イメージングにより、生体内における幹細胞の動きを明らかにする。内骨膜ニッチを複数の細胞からなる複合体(Niche complex)と考え、その構成細胞・ニッチ分子の特性・機能を解明し、「幹細胞が幹細胞のままある」機構を明らかにする。また、造血ニッチを静的ではなく、発達・加齢に伴う動的なものとして捉える。骨髄造血の成熟に伴うニッチ制御機構の変化について、造血幹細胞の局在変化、ニッチ複合体の構成細胞の遺伝子発現とその造血支持能を解析し、DNA損傷を含む造血幹細胞の質的变化を規定する機構を解明する。これにより、年齢による造血機構の違い、さらには骨髄異形成症候群(MDS)にみられる造血機能の老化・不全の機構を明らかにする。



#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Suda T, Takubo K, Semenza GL: Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. *Cell Stem Cell* 9: 298-310, 2011

Arai F, Hirao A, Ohmura M, Sato H, Matsuoka S, Takubo K, Ito K, Koh GY, Suda T: Tie2/Angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell*, 118: 149-161, 2004

#### 【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度

150,000 千円

#### 【ホームページ等】

<http://web.sc.itc.keio.ac.jp/celldiff/index.html>  
sudato@z3.keio.jp