

【若手研究(S)】  
生物系 (医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 人工幹細胞ニッチ：造血ニッチ複合体の再構成による幹細胞増幅

慶應義塾大学・医学部・講師

あらい ふみお  
新井 文用

研究分野：生物系 (医歯薬学)

キーワード：血液内科学

【研究の背景・目的】

造血幹細胞は骨髄内の内骨膜、および血管性ニッチと相互作用することにより、自己複製 (self-renewal)、分化、さらに細胞周期の静止状態 (quiescence) のバランスを維持している。我々は、内骨膜ニッチ細胞が均質な集団ではなく、間葉系前駆細胞や骨芽細胞系細胞などからなるニッチ複合体 (Niche Complex) として、各細胞が協調的に造血幹細胞の維持に貢献している可能性を見出した。また、造血幹細胞は骨髄造血の成熟に伴い、細胞周期が回転する状態から静止状態に移行することを見だし、骨髄造血の成熟過程で、造血幹細胞のニッチ制御機構が変化していると考えられた。

そこで本研究では、造血幹細胞のニッチ制御機構について、骨髄造血の発達段階特異的なニッチ複合体・ニッチ分子の特性、および幹細胞制御機構を明らかにする。さらに、その成果を応用して、ニッチ分子の改変による造血幹細胞の *in vivo* 操作、また、造血ニッチを再現した Biomimetic Scaffold による人工幹細胞ニッチの構築を目指し、造血幹細胞の自己複製を誘導する系の確立を試みる。

【研究の方法】

1. ニッチ複合体の機能解析

内骨膜領域から、間葉系前駆細胞、骨芽細胞前駆細胞、成熟骨芽細胞を分離し、それぞれの分画の細胞について single cell level での遺伝子発現解析を行う。さらに成体と幼若骨髄を比較することにより、骨髄造血の成熟に伴うニッチ制御の変化について解析する。

さらに、Angiopoietin-1 や Thrombopoietin など、ニッチ分子の刺激により造血幹細胞で誘導される分子について、各シグナルに共通して造血幹細胞の静止期維持に働く分子を同定する。また、ニッチシグナルの抑制により、放射線非照射条件下での骨髄移植が成立するかを検討し、造血幹細胞-ニッチの相互作用の操作技術の確立を目指す。

2. 人工幹細胞ニッチの構築

Biomimetic な骨髄構造を作製することで、ニッチの再構築系 (人工幹細胞ニッチ) を確立し、造血幹細胞の培養条件の最適化を図る。また、造血幹

細胞を標識することにより、人工幹細胞ニッチ内での造血幹細胞とニッチ細胞の接着状態の変化などについて、生細胞の状態でリアルタイムに解析する。

さらに、人工ニッチを用い、生体内に近い条件下で造血幹細胞のニッチ分子による刺激を加え、シグナルの解析を行い、造血幹細胞の自己複製の機構を解析する。

【期待される成果と意義】

骨髄造血の成熟過程における造血幹細胞のニッチを明らかにすることにより、幹細胞の自己複製と静止期維持の制御機構の解明に迫ることができると考えられる。その成果は、ニッチ制御機構の操作による再生医療の確立、人工幹細胞ニッチの構築に応用できるものと期待される。

また、人工幹細胞ニッチの構築が実現できれば、造血幹細胞の *ex vivo* 増幅のみならず、生体内の状況を再現し、幹細胞を生細胞の状態で観察することができ、造血幹細胞研究において革新的な手法の1つとなり得ると考えられる。さらには、人工幹細胞ニッチ研究は、より詳細な造血幹細胞ニッチ複合体の機能解析や白血病幹細胞の制御機構を解析する上でも、極めて有用なものとなり得ると考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Arai F, Hirao A, Ohmura M, Sato H, Matsuoka S, Ito K, Takubo K, Koh GY and Suda T. Tie2/Angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* 118: 149-161, 2004.
- Yoshihara H, Arai F, Hosokawa K, et al. Thrombopoietin/Mpl signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche. *Cell Stem Cell*. 1: 685-697, 2007.

【研究期間と研究経費】

平成21年度-25年度

80,200千円

ホームページ等

<http://web.sc.itc.keio.ac.jp/celldiff/>