

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	細胞分裂制御(対称・非対称分裂)の操作による造血幹細胞増幅
研究機関・部局・職名	慶應義塾大学・医学部・専任講師
氏名	新井 文用

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	123,000,000	123,000,000	0	123,000,000	123,000,000	0	0
間接経費	36,900,000	36,900,000	0	36,900,000	36,900,000	0	0
合計	159,900,000	159,900,000	0	159,900,000	159,900,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	1,036,665	75,544,923	8,559,963	4,333,539	89,475,090
旅費	0	694,760	3,482,320	1,438,766	5,615,846
謝金・人件費等	0	4,872,625	0	11,236,980	16,109,605
その他	0	5,930,623	5,418,121	450,715	11,799,459
直接経費計	1,036,665	87,042,931	17,460,404	17,460,000	123,000,000
間接経費計	0	26,424,000	5,238,000	5,238,000	36,900,000
合計	1,036,665	113,466,931	22,698,404	22,698,000	159,900,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
サーマルサイクラー	ライフテクノロジーズ ジャパン・ Veriti200	1	926,100	926,100	2011/3/23	慶應義塾大学
CO2インキュベーター	アステック社製 SCA-165DRS	1	705,600	705,600	2011/4/13	慶應義塾大学
セルソーター	BD社製 FACSAriaIII	1	54,888,750	54,888,750	2012/3/19	慶應義塾大学

5. 研究成果の概要

造血幹細胞の自己複製と分化は対称・非対称性の細胞分裂により制御されている。本研究では、1個の造血幹細胞から生じる娘細胞ペアについて、遺伝子発現の対称・非対称性を解析し、細胞分裂様式を幹細胞-幹細胞(S-S)対称分裂、幹細胞-前駆細胞(S-P)非対称分裂、前駆細胞-前駆細胞(P-P)対称分裂を分類する新たな系を構築した。これにより、ニッチ分子Angpt1および人工ニッチが造血幹細胞の自己複製を誘導することを見出した。細胞分裂の制御技術は、①幹細胞の自己複製を誘導することで、新たな幹細胞移植法の確立に繋がるとともに、②幹細胞から任意の細胞へ効率の良い分化誘導を可能にするという側面もあり、再生医療への応用が期待出来る。

課題番号 LS108

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	細胞分裂制御 (対称・非対称分裂) の操作による造血幹細胞増幅 Expansion of Hematopoietic stem cells by controlling the cell division patterns (asymmetric /symmetric division).
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	慶應義塾大学・医学部・専任講師 School of Medicine, Keio University, Assistant Professor
氏名 (下段英語表記)	新井 文用 Fumio Arai

### 研究成果の概要

(和文):

造血幹細胞は対称・非対称分裂を行い自己複製と分化を調節している。本研究では 1 細胞遺伝子発現解析と機械学習モデルによる分裂パターン解析により造血幹細胞の細胞分裂制御機構の解明を目指し研究を行った。その結果、造血幹細胞は骨髄造血の発達に伴い、幹細胞を 2 つ生み出す対称分裂 (stem cell-stem cell: S-S 分裂) を主とした細胞分裂パターンから前駆細胞を 2 つ生み出す対称分裂 (progenitor-progenitor: P-P 分裂) へ細胞分裂パターンを変えることが分かった。また、造血ニッチ分子 Angiopoietin1 (Angpt1)、および人工ニッチが造血幹細胞の自己複製分裂 (S-S および S-P 分裂) を誘導することを見いだした。

これらの結果は、幹細胞の細胞分裂操作の実現への応用が可能であり、新たな幹細胞移植法の確立に繋がると考えられる。また、細胞分裂の制御技術は幹細胞から任意の細胞へ効率の良い分化誘導を可能にするという側面もあり、再生医療への応用が期待出来る。

(英文):

Hematopoietic stem cells (HSCs) can divide either symmetrically or asymmetrically and maintain the balance between the self-renewal and differentiation of HSCs. In this study we analyzed the regulatory mechanism of HSC divisions by the single cell gene expression analysis and machine-learning model. Importantly, we found that HSCs changed the trend of cell division patterns from S-S division to P-P division during development. Interestingly, Angpt1 treatment or the culture in artificial niche increased the frequency of self-renewing S-S and S-P divisions and decreased differentiation inducing P-P division in 8-wk-old PDCs.

Our data provide the strong basis for the establishment of the novel strategy for stem cell transplantations by controlling the balance of symmetric and asymmetric divisions within HSCs. Also, the understating the cell division mechanism contributes the regenerative medicine through the efficient induction of stem cells into the specific cell types.

1. 執行金額 159,900,000 円

(うち、直接経費 123,000,000 円、間接経費 36,900,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年 3月31日

### 3. 研究目的

造血幹細胞はニッチと相互作用することにより、対称 (symmetric) あるいは非対称 (asymmetric) 分裂を行い、2 個の娘細胞を生み出している。細胞分裂の制御は自己複製と分化を調節する機構でもあり、組織中の幹細胞と前駆細胞の数は対称・非対称分裂のバランスによりコントロールされていると考えられる。しかしながら、造血幹細胞の分裂制御のメカニズムに関しては不明な点が多い。そのため造血幹細胞の自己複製の分子機構を理解し、これを幹細胞増幅に繋げるには、幹細胞の細胞分裂制御機構を明らかにする必要があり、造血幹細胞とニッチ細胞との相互作用が細胞分裂制御にいかに関わっているのかを明らかにすることは非常に重要である。

そこで本研究では以下のことを目的に研究を進めた。

(1) 造血幹細胞およびその娘細胞ペア (paired daughter cell: PDC) の 1 細胞レベルの遺伝子発現解析と機械学習による分裂パターン解析から造血幹細胞の対称・非対称分裂を制御する分子機構を明らかにする。

(2) 造血幹細胞分裂の対称・非対称分裂における造血ニッチ分子 Angpt1 の機能を明らかにする。

① 細胞分裂パターンの制御における Angpt1 の機能を明らかにする。

② PDC の骨髄再構築能の解析により、造血幹細胞の機能面から細胞分裂を評価する。

③ 生体内において Angpt1 が造血幹細胞の細胞分裂の制御に関わるか明らかにする。

(3) 造血幹細胞の培養条件を最適化することにより、細胞分裂の操作技術を確立し、造血幹細胞の体外増幅 (自己複製分裂の誘導) を目指す。

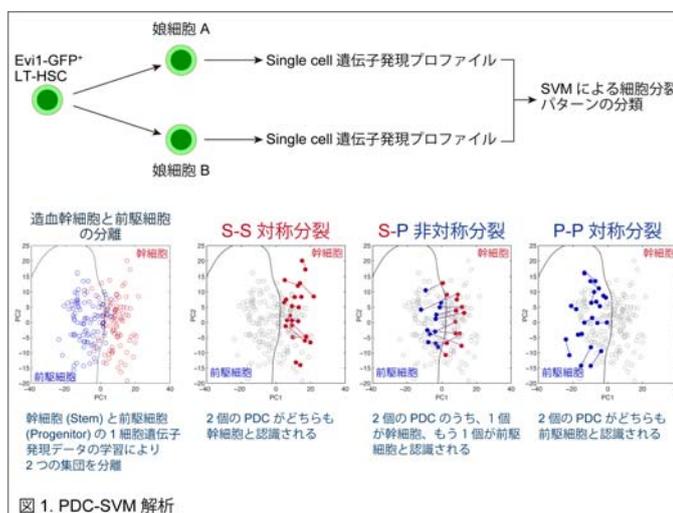
① 人工ニッチを用いることにより LT-HSC の増幅が可能か検討する。

② Angpt1 刺激により造血幹細胞で発現が亢進することが見いだされた Protection of telomere 1a (Pot1a) を導入し、造血幹細胞数の制御に対する影響を明らかにする。

### 4. 研究計画・方法

(1) 造血幹細胞の細胞分裂パターン (対称・非対称分裂) の解析

造血幹細胞特異的に発現する転写因子 Evi1 の GFP ノックインマウスから長期骨髄再構築能を有する Evi1-GFP<sup>+</sup>造血幹細胞 [long-term HSCs (LT-HSC): Lineage<sup>-</sup>Sca-1<sup>+</sup>c-Kit<sup>+</sup> (LSK) CD41<sup>-</sup>CD48<sup>-</sup>CD150<sup>+</sup>] を分離、1 細胞培養を行い、1 個の Evi1-GFP<sup>+</sup>LT-HSC から得られた 1 組の娘細胞ペア (paired daughter cell: PDC) について、それぞれ single cell 定量 PCR アレイ (BioMark, Fluidigm) に遺伝子発現プロファイルの解析を行った。さらに、遺伝子発現プロファイルを機械学習モデルの 1 つである、サポートベクターマシン (support vector machine: SVM) で解析することにより細胞分裂パターンの認識と分類 (SVM classifier) を行い、造血幹細胞の分裂を幹細胞-幹細胞 (S-S) 対称分裂、幹細胞-前駆細胞 (S-P) 非対称分裂、前駆細胞-前駆細胞 (P-P) 対称分裂に分類するシステム (PDC-SVM 解析) を確立した (図 1)。この PDC-SVM 解析により、発達段階にある 4 週齢マウス骨髄から分離した Evi1+LT-HSC、



## 様式21

および成体骨髄 (8 週齢) から分離した Evi1+LT-HSC について細胞分裂を分類した。また、SVM の学習用サンプルとしては各週齢の Evi1-GFP<sup>+</sup>LT-HSC と複数の前駆細胞分画の 1 細胞遺伝子発現プロファイルを用いた。

(2) 造血幹細胞の細胞分裂におけるニッチ分子 Angpt1 の機能解析

① 4 週齢および 8 週齢の Evi1-GFP<sup>+</sup>LT-HSC を Angpt1 の存在あるいは非存在下で培養し、PDC の分裂パターンの解析を行った。さらに、Angpt1 により PDC 間で対称性ないし非対称性発現が誘導される分子の同定を行った。

② 8 週齢の Ly5.1<sup>+</sup> Evi1-GFP<sup>+</sup>LT-HSC を Angpt1 の存在・非存在下で 1 細胞培養し、得られた PDC を用いて限界希釈競合的骨髄移植実験 [limiting-dilution competitive bone marrow transplantation (BMT)] を行った。ドナー細胞には Angpt1 添加培養およびコントロール培養でえられた PDC をそれぞれ 2、4、8、12 個ずつ、 $2 \times 10^5$  個の Ly5.2<sup>+</sup> マウス骨髄細胞と混合して致死量放射線照射した Ly5.2<sup>+</sup> マウス (レシピエントマウス) に移植した。移植 4 ヶ月後にレシピエントマウス末梢血中のドナー細胞の割合を FACS にて解析し、PDC 中の LT-HSC 数を定量した。

③ 骨芽細胞特異的に Angpt1 を過剰発現したトランスジェニックマウスおよびコントロールマウス骨髄から LSKCD41<sup>-</sup> 細胞を分取し、Limiting dilution BMT をおこない、LT-HSC の定量を行った。

(3) 造血幹細胞の体外増幅を目指した培養法の開発

① Polyethylene glycol (PEG) hydrogel microwell array (Lutolf et al. 2009) を人工的に作製したニッチとして用い、Evi1-GFP<sup>+</sup>LT-HSC を Angpt1 の存在あるいは非存在下で 1 細胞培養し、PDC-SVM 解析を行った。そして得られたデータを通常の培養プレート上で行った PDC-SVM 解析のデータと比較し、LT-HSC の増加が見られるか検討した。

② 細胞膜透過性ペプチドタグ (membrane translocating motif: MTM) を用いて可溶性 mouse Pot1a (MTM-Pot1a) を作製し、LT-HSC の培養に添加することによりマウス造血幹細胞に mouse Pot1a を導入し、細胞分裂、造血幹細胞数、さらに自己複製に対する効果を検討した。同様に可溶性 human POT1 (MTM-POT1) を作製し、ヒト臍帯血造血幹細胞に導入した上で、自己複製に対する効果を検討した。

## 5. 研究成果・波及効果

[研究成果]

(1) 造血幹細胞の細胞分裂パターン (対称・非対称分裂) の解析

幼若骨髄 (4 週齢マウス) から分離した造血幹細胞と成体骨髄 (8 週齢) から分離した造血幹細胞の PDC について、single cell 定量 PCR による遺伝子発現プロファイルの比較を行い、さらに各週齢の Evi1-GFP<sup>+</sup>造血幹細胞と前駆細胞の single cell 遺伝子発現プロファイルを学習させた SVM を用いて細胞分裂の classification を行った。その結果、4 週齢の造血幹細胞では成体骨髄造血幹細胞と比較して高い頻度で S-S 対称分裂を行っており、幹細胞数が増加することが示された。これに対し 8 週齢の造血幹細胞ではより高い頻度で P-P 対称分裂を行っており、造血幹細胞数が培養により減少することが明らかとなった (図 2)。

(2) 造血幹細胞の細胞分裂におけるニッチ分子 Angpt1 の機能解析

① 4 週齢および 8 週齢マウス Evi1-GFP<sup>+</sup>LT-HSC の Angpt1 を用いた PDC-SVM 解析の結果、Angpt1 は *in vitro* の培養において造血幹細胞の細胞分裂パターンを変化させることが明らかになった。特に 8 週齢マウス造血幹細胞では、Angpt1 の作用によりコ

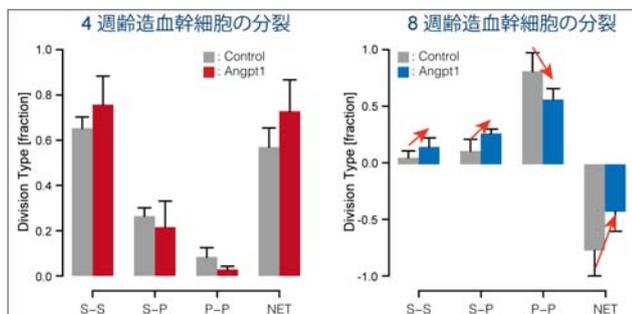
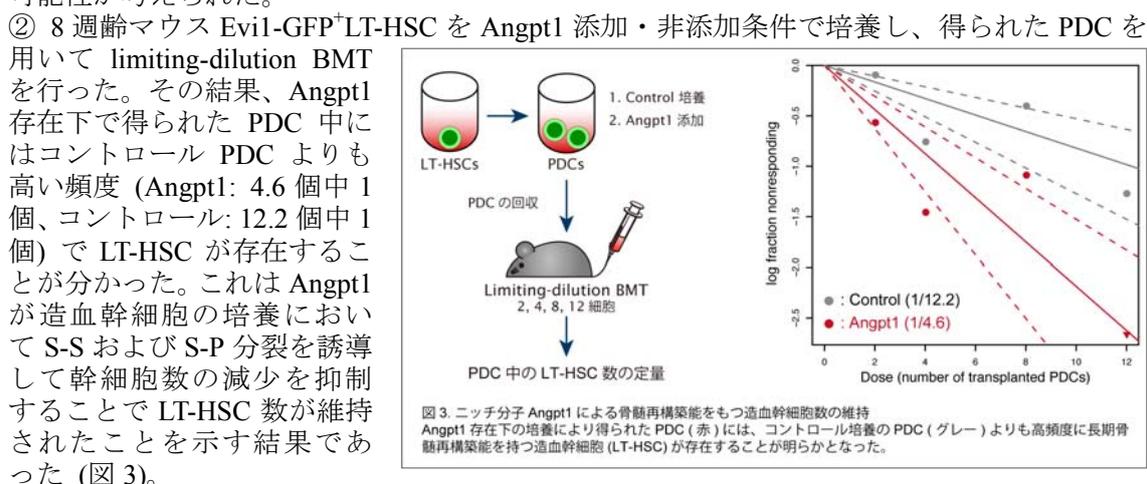


図 2. 幼若および成体造血幹細胞の細胞分裂パターンと Angpt1 の作用  
幼若骨髄 (4 週齢) の造血幹細胞は非常に高頻度で S-S 分裂を行うことで、幹細胞数 (NET: S-S 分裂と P-P 分裂の差) が増加している。これに対し、8 週齢の造血幹細胞では P-P 分裂が優位であり、幹細胞は減少する。ニッチ分子 Angpt1 は特に 8 週齢サンプルにおいて S-S 分裂および S-P 分裂の亢進と P-P 分裂の抑制を誘導する (矢印) ことにより、幹細胞の減少に抑制的に働くことが分かった。

ントロール培養と比較して8週齢造血幹細胞のP-P分裂が減少し、S-SとS-P分裂が増加した(図2)。これらの結果から、Angpt1は造血幹細胞の細胞分裂パターンを変えることにより、幹細胞数の減少に対して抑制的に働くことが明らかとなった。一方、4週齢マウス造血幹細胞では元々のS-S分裂の頻度が高いことから、Angpt1の効果は限定的であった。

また、PDC間での個々の遺伝子発現の対称性・非対称性を検討したところ、4週齢および8週齢マウスPDCにおいて、Angpt1の刺激により造血幹細胞の自己複製や未分化性維持に重要な働きをもつ転写因子*Myc*, *Foxo1*, *Tall*, *Hoxb4*, *Myb*, *Pbx1*などの対称性発現が誘導されることが明らかとなった。4週齢サンプルでは*Etv6*, *Foxo4*, *Hif1a*, *Fbxw7*, *Cdkn1c*, *Bmi1*など、8週齢サンプルでは*Myc*, *Foxo1*, *Tall*, *Hoxb4*, *Myb*, *Pbx1*などの対称性発現が見られた。PDC間で対称性に発現するこれらの分子の作用により造血幹細胞の自己複製分裂が誘導される可能性が考えられた。

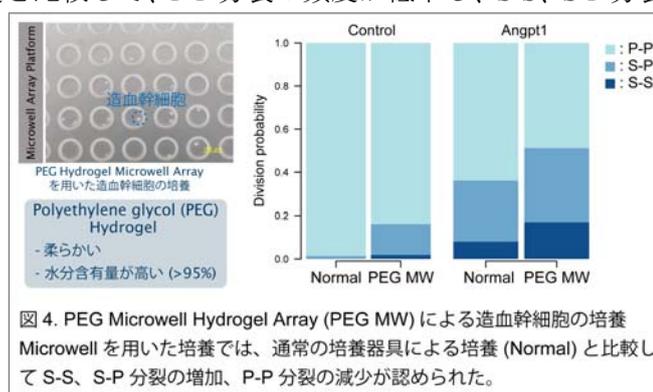


③ 骨芽細胞特異的Angpt1トランスジェニックマウスのLSKCD41<sup>-</sup>細胞中にはコントロールマウスLSKCD41<sup>-</sup>細胞と比較して約3倍のLT-HSCが存在することが分かった。この結果から、Angpt1はin vivoにおいても造血幹細胞の細胞分裂パターンをコントロールしていることが明らかとなった。

(3) 造血幹細胞の体外増幅を目指した培養法の開発

① 人工的に作製したニッチとしてPolyethylene glycol (PEG) hydrogel microwell array (Lutolf et al. 2009)を用いた造血幹細胞の1細胞培養を行った。そのPDC-SVM解析の結果、通常のプラスチック製の培養器具上での培養と比較して、P-P分裂の頻度が低下し、S-S、S-P分裂の割合が有意に高くなることを見出している(図4)。PEG hydrogelは通常のプラスチック製細胞培養器具と比較して柔らかく、また水分含有量が高い特性をもつことから、“柔らかい親水性”の基質が造血幹細胞の自己複製誘導に有効であると考えられた。

また、Angpt1を添加することにより、S-S分裂の割合がより増えることが明らかとなり(図4)、Angpt1とPEG hydrogel microwell arrayの組合せにより、造血幹細胞の体外増幅が可能になると考えられた。



② これまでにAngpt1の作用により造血幹細胞で発現が亢進する分子として、染色体の末端部(テロメア)保護に働くshelterinコンポーネントの1つである*Pot1a*を同定した。*Pot1a*はテロメア1本鎖DNA領域でのDNAダメージ(telomeric DNA damage response: telomeric DDR)を抑制し、造血幹細胞の自己複製能の維持に働くことを見出した。さらに、MTM-m*Pot1a*を造血幹細胞に導入し10日間培養したのち、LT-HSC分画を再度ソーティン

グして、その細胞分裂パターンを Tie2 (幹細胞マーカー) と CD48 (前駆細胞マーカー) の免疫染色により検討した。その結果、mouse Pot1a タンパクの導入により、コントロールと比較して造血幹細胞の P-P 分裂が減少し、S-S 分裂が増加することが分かった (図 5)。さらに、limiting-dilution BMT の結果、MTM-mPot1 存在下で培養することにより、LT-HSC が高頻度で維持されることが分かった。また、MTM-hPOT1 タンパクがヒト臍帯血造血幹細胞の維持に働くか検討したところ、マウス同様にヒト造血幹細胞も MTM-hPOT1 の作用により自己複製能が維持され、培養細胞の limiting-dilution BMT の結果幹細胞数がコントロールと比較して増加することが明らかになった。これらの結果から、造血幹細胞の増幅、すなわち自己複製分裂の誘導に telomeric DDR の抑制が重要であることが明らかとなった。

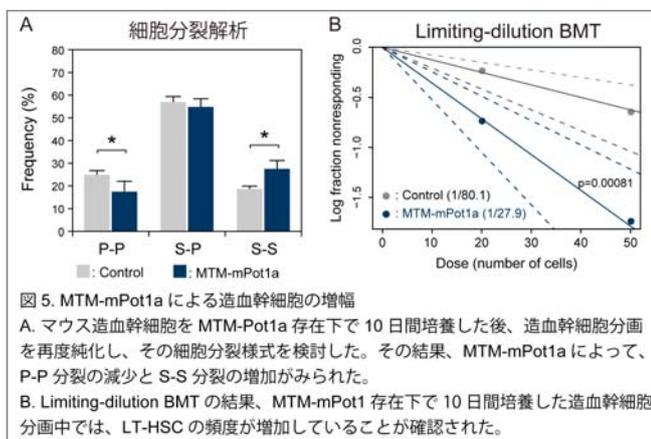


図 5. MTM-mPot1a による造血幹細胞の増幅  
 A. マウス造血幹細胞を MTM-Pot1a 存在下で 10 日間培養した後、造血幹細胞分画を再度純化し、その細胞分裂様式を検討した。その結果、MTM-mPot1a によって、P-P 分裂の減少と S-S 分裂の増加がみられた。  
 B. Limiting-dilution BMT の結果、MTM-mPot1 存在下で 10 日間培養した造血幹細胞分画中では、LT-HSC の頻度が増加していることが確認された。

[波及効果]

本研究の成果により造血幹細胞の細胞分裂パターンを正確に評価し、これを造血幹細胞の操作にむけた研究に応用できることが可能となった。本研究を通して幹細胞操作が実現できれば、臨床的な側面では、

- ① 幹細胞の細胞分裂操作の実現により自己複製を誘導することが可能となり、より効率の高い幹細胞移植法の確立に繋がるとともに、医療コストの低減にも貢献できるものと考えられる。
- ② 細胞分裂研究を多能性幹細胞に発展させることにより、特定の細胞系列への正確な分化誘導技術の確立に応用でき、再生医療への貢献が期待出来る。
- ③ また癌治療の面では、癌幹細胞の細胞分裂機構、特に自己複製を伴う S-S および S-P 分裂を制御するメカニズムを明らかにし、これを抑制することで、癌幹細胞をターゲットとした新たな癌治療法の確立が期待できる。

一方、幹細胞生物学においては、本システムは他の組織幹細胞、多能性幹細胞の自己複製のメカニズムの解明にも適用することが可能であると考えられる。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 10 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 10 件</p> <p>Nitta E, Yamashita M, Hosokawa K, Xian M, Takubo K, <u>Arai F</u>, Nakada S, Suda T. Telomerase reverse transcriptase protects ATM-deficient hematopoietic stem cells from ROS-induced apoptosis through a telomere independent mechanism. <i>Blood</i> 117 (16): 4169-80. 2011. ISSN: 1528-0020/1528-0020 (Electronic)</p> <p>Kharazi S, Mead AJ, Mansour A, Hultquist A, Böiers C, Luc S, Buza-Vidas N, Ma Z, Ferry H, Atkinson D, Reckzeh K, Masson K, Cammenga J, Rönstrand L, <u>Arai F</u>, Suda T, Nerlov C, Sitnicka E, Jacobsen SE. Impact of gene dosage, loss of wild type allele and FLT3 ligand on Flt3-ITD induced myeloproliferation. <i>Blood</i> 118 (13): 3613-3621, 2011. ISSN: 1528-0020 (Electronic)</p> <p>Sugimura R, He XC, Venkatraman A, <u>Arai F</u>, Box A, Semerad C, Haug JS, Peng L, Zhong XB, Suda T, Li L. Noncanonical wnt signaling maintains hematopoietic stem cells in the niche. <i>Cell</i> 150 (2): 351-365, 2012. ISSN: 1097-4172 (Electronic)</p> <p><u>Arai F</u>, Hosokawa K, Toyama H, Matsumoto Y, Suda T. Role of N-cadherin in the regulation of hematopoietic stem cells in the bone marrow niche. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 1266: 72-77, 2012. ISSN: 1749-6632 (Electronic)</p> <p>Ito K, Carracedo A, Weiss D, <u>Arai F</u>, Ala U, Avigan DE, Schafer ZT, Evans RM, Suda T, Lee CH, Pandolfi PP. A PML-PPAR-<math>\delta</math> pathway for fatty acid oxidation regulates hematopoietic stem cell maintenance. <i>Nat Med.</i> 18 (9): 1350-1358, 2012. ISSN: 1546-170X (Electronic)</p> <p>Toyama H, <u>Arai F</u>, Hosokawa K, Ikushima YM, Suda T. N-cadherin+ HSCs in fetal liver exhibit higher long-term bone marrow reconstitution activity than N-cadherin- HSCs. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 428 (3): 354-359, 2012. ISSN: 1090-2104 (Electronic)</p> <p>Ikushima YM, <u>Arai F</u>, Nakamura Y, Hosokawa K, Kubota Y, Hirashima M, Toyama H, Suda T. Enhanced Angpt1/Tie2 signaling affects the differentiation and long-term repopulation ability of hematopoietic stem cells. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 430 (1): 20-25, 2013. ISSN: 1090-2104 (Electronic)</p> <p>Ikushima YM, <u>Arai F</u>, Hosokawa K, Toyama H, Takubo K, Furuyashiki T, Narumiya S, Suda T. Prostaglandin E(2) regulates murine hematopoietic stem/progenitor cells directly via EP4 receptor and indirectly through mesenchymal progenitor cells. <i>Blood.</i> 121 (11): 1995-2007, 2013. ISSN: 1528-0020 (Electronic)</p> <p>Matsubara Y, Ono Y, Suzuki H, <u>Arai F</u>, Suda T, Murata M, Ikeda Y. OP9 bone marrow stroma cells differentiate into megakaryocytes and platelets. <i>PLoS One.</i> 8 (3): e58123, 2013. ISSN: 1932-6203 (Electronic)</p> <p>Yamashita M, Nitta E, Nagamatsu G, Ikushima YM, Hosokawa K, <u>Arai F</u>, Suda T. Nucleostemin is indispensable for the maintenance and genetic stability of hematopoietic stem cells. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 441 (1): 196-201, 2013. ISSN: 1090-2104 (Electronic)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 10 件</p>	<p>専門家向け 計 9 件</p> <p><u>Arai F</u>. Regulation of hematopoietic stem cells in the niche. 第 32 回日本炎症・再生医学会. 6 月 2~3 日, 京都</p> <p><u>Arai F</u>. Regulation of Hematopoietic Stem Cells in the Niche. International Conference and Workshop. Hematopoietic Stem Cells VIII. September 22nd-24th, 2011, Tübingen, Germany</p> <p>新井文用. 造血ニッチにおける幹細胞制御. 先進血液学レクチャー. 11 月 11 日. 東京</p> <p>新井文用. 造血幹細胞ニッチと細胞接着. 大阪大学蛋白質研究所セミナー. 幹細胞を制御する環境因子の分子基盤 ~細胞-基質間・細胞-細胞間接着による幹細胞の制御機構~. 2011 年 11 月 30 日~12 月 1 日. 大阪大学・吹田キャンパス・蛋白質研究所. 大阪市</p>

様式21

	<p>新井文用. 造血幹細胞のニッチ制御. 第116回日本眼科学会総会. 4月5日. 東京</p> <p>新井文用. 幹細胞の細胞分裂と自己複製. 第66回日本口腔科学会学術集会. 5月17日. 広島</p> <p><u>Arai F.</u> Regulation of hematopoietic stem cell division in the niche. KAIST symposium, October 22nd, 2012. Daejeon, Korea.</p> <p><u>Arai F.</u> Regulation of Hematopoietic stem cell division in the niche. 2nd World Congress on Cell Science &amp; Stem Cell Research, November 14, 2012. San Antonio, USA.</p> <p><u>Arai F.</u>, Ikushima Y, MacArthur BD, Suda T. Paired daughter cell analyses for the regulation of the symmetric self-renewal division of hematopoietic stem cells by Angiopoietin-1. 42nd Annual Scientific Meeting of the ISEH – Society for Hematology and Stem Cells, August 22nd-25th, 2013, Vienna, Austria.</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>新井文用. 細胞分裂からみた幹細胞の自己複製. 慶應義塾ライフ・イノベーションオープンセミナー「次世代を担う若手研究者たち」. 2011年3月13日. 慶應義塾大学医学部, 東京</p>
図書 計1件	<u>Arai F.</u> , Hosokawa K, Matsumoto Y, Toyama H, Suda T. Gene expression profiling and regulatory networks in single cells. New Frontiers of Network Analysis in Systems Biology (Edited by Ma'ayan A, Macarthur BD). Springer, pp1-13, 2012
産業財産権 出願・取得 状況 計0件	(取得済み) 計0件  (出願中) 計0件
Webページ (URL)	「最先端・次世代研究開発支援プログラム 細胞分裂制御 (対称・非対称分裂) の操作による造血幹細胞増幅」( <a href="http://www.celldiff.med.keio.ac.jp/ss-index.html">http://www.celldiff.med.keio.ac.jp/ss-index.html</a> )
国民との科学・技術対話の実施状況	2012年3月13日にサイエンスに興味がある一般社会人を対象としてオープンセミナーを行った。また、本研究プロジェクトのWebサイトを立ち上げ、研究内容と業績を広く一般に紹介した。
新聞・一般雑誌等掲載 計1件	日経産業新聞、2012年3月9日、10面(先端技術)、見出し名「若手研究者がセミナー」
その他	

7. その他特記事項

該当なし