

令和 2 年 1 月 1 日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201980020

氏名 深澤和也

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

1. 派遣先：都市名 ニューヨーク (国名 米国)
2. 研究課題名 (和文) : 骨芽細胞性ニッチの mTORC1 による白血病進展制御機構
3. 派遣期間：平成・令和 元年 7 月 1 日 ~ 平成・令和 元年 12 月 31 日 (184 日間)
4. 受入機関名・部局名 : Department of Physiology and Cellular Biophysics, Columbia University
5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること) z

研究背景・目的:

近年、急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia: AML) の発症や進展に、骨芽細胞などの造血幹細胞ニッチの機能異常が関与することが報告されている。しかし、ニッチ細胞がどのような因子を介して、どのように幹細胞にシグナルを伝達しているのか、について詳細は明らかになっていない。これまでの研究において、骨芽細胞特異的 mTORC1 活性化マウスを用いた解析から、骨芽細胞の mTORC1 シグナルが AML の進展を制御すること、また、AML 細胞由来の液性因子が骨芽細胞の mTORC1 シグナルを活性化することを明らかにしている。派遣先では、AML 細胞由来の mTORC1 活性化因子を同定することを目的とした。また、骨芽細胞の mTORC1 シグナルによる AML 進展制御メカニズムがヒトにおいても認められるかどうかについても同時に検討した。

研究内容・研究状況:

コロンビア大学病院より入手した、AML 患者骨髄サンプルを用いて、骨芽細胞の mTORC1 標的タンパク (P70S6K や 4E-BP1) のリン酸化レベルを免疫染色法やフローサイトメーターにより、測定した。その後、AML の進行の程度と骨芽細胞の mTORC1 活性の相関関係を評価した。また、AML 患者骨髄から、骨髄上清を抽出し、抗体を用いたサイトカインアレイを行い、網羅的タンパク発現解析を行い、その解析結果と既報とを照合することで、AML 細胞由来の mTORC1 活性化因子の同定を試みた。さらに、骨芽細胞特異的 mTORC1 活性化マウスの骨髄組織の詳細な解析を行った。

6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

研究成果発表等の見通し

本研究により得られた研究成果については、国際学術雑誌への論文投稿や、国内外の学会での発表を予定している。

今後の研究計画の方向性

本研究により、マウスのみではなく、ヒトにおいても、AML の発症・進展メカニズムに骨芽細胞の mTORC1 シグナルが関与している可能性が示唆された。また、骨芽細胞特異的 mTORC1 活性化マウスの骨髄組織の詳細な解析を行った結果、骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndromes: MDS) を発症している可能性が高いことが明らかとなった。今後も、派遣先研究室と協調して骨芽細胞による造血機能制御および血液疾患制御解析を進めていく予定である。具体的には、下記の①と②の2項目を共同研究により実施する。

①骨芽細胞特異的 mTORC1 活性化マウスの解析 (日本側研究室)

- ・フローサイトメーターを用いた造血系解析や、骨髄や血液の組織学的・形態学的な解析を行うことで MDS を自然発症しているかどうかを検討する。
- ・骨芽細胞の mTORC1 シグナルが、どのようにして AML の進展を制御しているのかを明らかにする。

②ヒト AML 患者骨髄サンプルの解析 (アメリカ側研究室)

- ・骨芽細胞の mTORC1 シグナル解析の例数追加を行う。
- ・骨芽細胞のエクソームシーケンス解析および RNA シーケンス解析を行う。

本研究の遂行により、骨芽細胞の mTORC1 シグナルによる AML 進展制御メカニズムや、AML における同シグナルの重要性の解明が進むことが期待される。

また、「白血病の制御因子・治療標的としての骨芽細胞」という新規概念に新たなエビデンスを付与することも同時に期待される。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

派遣先の受入研究者である Dr. Stavroula Kousteni は、多臓器連関の観点から、骨芽細胞と他臓器との相互連関に関する解明研究を進めている研究室である。血液疾患の分野を含め、これまでに多くの研究業績を挙げている (Nature 2014 ; Nature 2017 など)。

私は本プログラムにより、半年間、Kousteni Lab にて研究室員の一員として、研究活動に従事させて頂いた。その間、ヒトサンプルを用いた大規模なトランスレーショナルリサーチに携わることができ、また、血液疾患の研究を進めるうえで重要な実験技術を多く吸収することができた。

生命科学における新規の概念や常識がどのように生まれるのか、世界を牽引するような研究活動がどのように行われているのかについて、その一端を垣間見れたことは非常に貴重な経験であった。Kousteni Lab では、多種多様なバックグラウンドを持った研究室員が集まっており、様々な実験技術や知識が研究室員全員で共有されていた。また、多くの共同研究者とのネットワーク構築がスムーズに行われ、プロジェクトを進めるうえで必要になる実験機器や解析手法、マウスなどの研究ツールにいつでもアクセスすることを可能としていた。これらを日常的に実践することで、世界に先駆けた独自の発想が生まれ、最短距離でプロジェクトを完遂させているのではないかと感じた。