

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 ニッチによる幹細胞の運命制御

慶應義塾大学・医学部・教授

すだ としお
須田 年生

研究分野：医歯薬学

キーワード：造血幹細胞、ニッチ、自己複製能、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、幹細胞を制御する上でも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、低酸素性の幹細胞代謝を通して検討する。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。さらに、多分化能の獲得や自己複製の維持に関わる分子を多能性幹細胞(iPS)を通して同定し、候補遺伝子の機能を造血幹細胞で検討する、さらにこれらの遺伝子発現に関わるニッチ因子を解析する、これらの研究を通して、造血幹細胞の運命決定機構を明らかにする。

【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、より効果的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】

本研究においては、造血幹細胞ニッチを特定し、制御の分子機構を解明し、生体内・外において幹細胞の自己複製・分化を操作することを目的とする。具体的には、以下の5点に集中して研究を行う。最終的には、造血幹細胞をニッチ制御により、操作できるようになる。

- 1) 骨髄における造血幹細胞ニッチの組織学的構造が明らかになる。
- 2) ニッチ分子の同定とそのシグナル解析を行い、造血幹細胞の自己複製と静止状態を制御する系が確立される。
- 3) 低酸素性ニッチにある幹細胞の代謝学的研究が進む。
- 4) 幹細胞分裂様式を解析し、自己複製現象を再現する。
- 5) 自己複製に関わる転写因子を同定し、その発現制御が分かる。

幹細胞研究のなかでも最も解析の進んでいる造血幹細胞において、幹細胞の自己複製・分化決定の分子機構を明らかにし、他の幹細胞研究に対しても、基盤技術となりうる成果を上げることを目指す。

【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, 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

Ito K, Hirao A, Arai F, Matsuoka S, Takubo K, Nakagata N, Ikeda Y, Tak W. Mak, Suda T: Regulation of oxidative stress by ATM is required for self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature*, 431: 997-1002, 2004

【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度
167,400千円

【ホームページ等】

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