

1. 研究課題名：造血幹細胞ニッチと細胞分裂制御
2. 研究期間：平成16年度～平成20年度
3. 研究代表者：須田 年生（慶應義塾大学・医学部・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

更新する組織の発生・維持には自己複製能と多分化能を有する幹細胞が存在する。しかし、幹細胞が幹細胞を生むという自己複製能は概念的であり、その実体あるいは分子基盤は不明のままである。また、幹細胞は、予め幹細胞として運命づけられているというより、周辺の細胞や環境分子（ニッチ）によって、その動態が影響を受けると考えられる。そこで、我々は、幹細胞を「高い増殖能を有しながら分裂を止めている状態の細胞」と定義することにより、造血幹細胞の環境（ニッチ）分子を明らかにするとともに、幹細胞の細胞周期・分裂制御機構を解析する。

本研究では、まず幹細胞の未分化性を維持するニッチの細胞を同定し、そこに作用するニッチ分子を解析する。次に幹細胞には特徴的な長い静止期（G0）がみられるが、その細胞周期制御機構、外的刺激により細胞周期に入る機構、さらには、幹細胞の不均等分裂の機構を解明し、幹細胞の動態を明らかにする。本研究により、いかに「幹細胞が幹細胞のままあるのか」「幹細胞のニッチへの定着、離脱がどのように起きるのか」を明らかにする。「幹細胞の静止期化・活性化の機構」を解明することは、幹細胞の本体を理解することであり、本研究を通して、ニッチ因子による幹細胞の動態制御が可能になれば、より有効な幹細胞の培養、移植、幹細胞を守る抗がん剤治療、さらにはがん幹細胞への適用など、その意義は大きいと考える。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

幹細胞は、自己複製能と多分化能を有する細胞であり、組織の形成・維持には、幹細胞・前駆細胞・成熟細胞からなる幹細胞システムが存在する。この幹細胞は、予め幹細胞として運命づけられているというより、周辺の細胞や環境分子（ニッチ）によって、その動態が影響されると考えられる。本研究では、最も解析の進んだ造血系において、幹細胞の動態を、骨髄移植などの系を用いて、細胞から個体レベルで検討し、その分子機構を明らかにする。

今回、我々は、造血幹細胞は、骨芽細胞に接着して静止期にあること、その制御に、アンジオポエチン・Tie2 やトロンボポエチン・mpl のシグナルが関与することを明らかにした。また、細胞周期制御遺伝子 ATM 遺伝子および代謝転写因子 FOXO3a 遺伝子の破壊マウスにおいて、酸化ストレス（ROS）が蓄積し幹細胞機能が消失すること、これらの異常は、抗酸化剤投与によってある程度予防できることを示した。これらの発見をもとに、現在、幹細胞と骨芽細胞の相互作用が、「幹細胞・ニッチ シナプス」という言葉で、国際的に解析が進み、幹細胞さらにはがん幹細胞の制御機構が解明されつつある。

我々は「骨芽細胞ニッチにある静止期幹細胞と血管性ニッチにある分裂する幹細胞」というワーキングモデルのもとに、幹細胞の静止期化に必要な細胞周期制御因子を解析している。

一方、ROS シグナルによる N-cadherin など細胞接着制御を検討し、低酸素性ニッチにある静止期幹細胞がいかにニッチへの定着、離脱を調節しているかを明らかにしつつある。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

これまで順調に研究を推進し、質の高い成果を上げている。本年度は、新たな造血幹細胞ニッチの制御経路としての Thrombopoietin/mpl シグナルの発見、幹細胞のニッチからの離脱における活性酸素の関与、また、それを裏付ける FOXO3 ノックアウトマウスの解析結果などの進展がみられ、ニッチ形成の分子基盤の全貌に迫る研究が着実に展開されている。さらに、これまでのインパクトの高い論文発表に加え、今後も質の高い論文発表が期待できる。研究費も効率的に使用されている点や若い人材が育成されていることも大いに評価できる。これからも本分野で世界をリードする独創性の高い研究の進展が見込まれる。