

## 特別講演

主催 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター，  
後援 埼玉医科大学 医学教育センター 卒後教育委員会  
平成21年11月3日 於 創立30周年記念講堂

## 低酸素ニッチにおける幹細胞

須田 年生

(慶応大学 医学部 発生・文化生物学講座)

造血幹細胞，神経幹細胞，間葉系幹細胞等，ES細胞を含めすべての幹細胞は，共通の性質として，複数の種類の分化細胞へと分化する能力である多分化能（精粗細胞においては，少し意味合いが異なるが）と，その多分化能を維持したまま分裂増殖できる性質である自己増殖性を持つ。演者の須田年生先生は，造血幹細胞における世界の権威であるが，今回のセミナーでは，造血幹細胞に関する様々な研究を紹介していただいただけではなくて，今，世の中で大変大きな話題になっている人工多能性幹細胞（iPS細胞）の研究についても紹介していただきました。

まず，須田先生は，1982年頃，米国サウスカロライナ医科大学の小川真紀夫先生のもので行われたpaired daughter cell法について紹介された。この方法では，造血幹細胞として分離されてきた細胞が細胞分裂を起こし2つの細胞が産生された直後に，その2つの細胞を別々に分離する。そして，それぞれの細胞を別々にメチルセルロースを用いた培地を用いてコロニーアッセイを行い，それら2つの細胞から作られた2つのコロニーの細胞の構成成分が，基本的に同じであるか，あるいは異なっているかを見ることで，最初の細胞分裂が，対称分裂であったか，非対称分裂であったかを判定する。但し，この方法の問題点は，造血幹細胞の最初の細胞分裂の様式を，少なくとも数回の細胞分裂の後に判定していることである。須田先生は，ご自身が開発されたpaired daughter cell法のこの問題点を克服するために，造血幹細胞の細胞分裂直後の細胞を様々な種類の抗体を用いて免疫染色するという方法へと改良され，現在，その改良型のpaired daughter cell法の系を用いて，造血幹細胞の，対称分裂・非対称分裂を決定する分子基盤を明らかにしようとしていることとお話していただきました。

次に，造血幹細胞のニッチについて話していただ

きました。造血幹細胞は，骨髄内の内骨膜領域の骨芽細胞性ニッチと血管周囲の血管性ニッチに存在することを明らかにされています。これまでに，骨芽細胞性ニッチで機能する分子として多くのサイトカインが報告されていますが，須田先生らは，これまでの研究で，細胞周期が静止期にある造血幹細胞を同定し，その制御にAngiopoietin-1 (Ang-1)/Tie 2シグナル，Thrombopoietin (THPO)/Mplシグナルが重要であることを明らかにされています。今回の講演では，これらのサイトカインシグナルが，1-integrinやN-cadherinの発現を亢進させ，造血幹細胞の骨芽細胞性ニッチへの接着を亢進させるとともに，造血幹細胞の静止状態の維持に関わっていることを示していただきました。また，これらの知見を基に，骨髄移植に先立って，recipient側が受ける放射線照射に変わる方法の開発にも取り組んでおられることを話していただきました。それは，5-Fu処理に加え，造血幹細胞をニッチに留めるために重要な働きをしているMplに対する中和抗体の投与によりTHPO/Mplシグナルを抑制することで，ある程度，骨髄移植が成立することを示されました。これは，造血幹細胞とニッチの間の相互作用が阻害されたことにより，造血幹細胞がニッチに留まることが出来ず，空きニッチが形成され，そこにドナー由来の幹細胞が定着したものであると考えられ，須田先生が今までに行われてきた実験結果が間違いないものであることを実証されたことになり，学問的にも重要な実験であります。ただ，それ以上に重要なことは，放射線照射を回避できる可能性を示したことであります。現時点では，Mpl抗体を用いた方法では，放射線照射による処置をした場合と比べ，ドナー由来の幹細胞の定着の効率はかなり劣っているようですが，その効率が，将来的に同レベルまで達すれば，社会的意義は，極めて大きいものになります。何故ならば，放射線照

射による処置は、例えば、それを受けるのが女性であった場合、卵細胞の破壊等により、それ以降の妊娠が望めないといった弊害があるのに対して、5-FU + 抗Mpl抗体処理では、そのような問題点がないと考えられるからであります。

次に、HIF-1 alpha ノックアウトマウス解析について話していただきました。このノックアウトマウスは、造血幹細胞の細胞周期を静止期に留めておくことができず、Pdk2 遺伝子の発現の低下等によりTCAサイクルが活発になってしまうといったフェノタイプが生じることを示され、幹細胞・ニッチにおける低酸素状態の重要性を示めされました。

最後に、始原生殖細胞からのiPS細胞誘導について話されました。興味深いことに、線維芽細胞等の細胞を用いた場合、iPS細胞誘導には、Oct4, Sox2, Klf4, c-Mycの4つのリプログラミングを必要にするのに対して、始原生殖細胞を出発材料にした場合は、これら

4つの因子のいずれか1つで、iPS細胞ができることを示されました。須田先生は、これらの結果は、始原生殖細胞の中に、このことを可能にしている始原生殖細胞特異的因子が発現しているのであろうと考え、線維芽細胞を出発材料に、始原生殖細胞特異的因子+c-Mycといった組み合わせで、iPS細胞誘導を試みられ、実際、Prdm14 + Blimp-1 + c-Mycの組み合わせで、iPS細胞が樹立できることを示されました。

以上を要約すると、須田年生先生には、造血幹細胞の対称分裂・非対称分裂を決定する分子機構の解明の試み、造血幹細胞のニッチに関する研究、HIF-1 alpha ノックアウトマウス解析からの造血幹細胞が低酸素状態にあることの重要性、及び始原生殖細胞からのiPS細胞誘導について発表していただきました。

(文責 ゲノム医学研究センター 発生・分化・再生部門  
奥田晶彦)