

報道関係各位

平成26年4月23日

国立大学法人 東京医科歯科大学

胎生期の造血幹細胞の維持に関する分子Sox17の発見

ポイント

- 発生段階において造血幹細胞は、大動脈の血管内腔側の未分化血液細胞で出来た塊（血液細胞塊）で最初に生じることが知られていました。しかし、血液細胞塊の造血幹細胞維持に関わる分子は知られていませんでした。
- 本研究で、転写因子 Sox17 を、マウス胎仔大動脈より回収した血液細胞塊の構成細胞に導入したところ、試験管内で血液細胞塊を形成し、長期間培養を行っても血液細胞塊を作り続けることが出来ました。さらに、この血液細胞塊の中で、造血幹細胞が維持されていることを明らかにしました。
- 生体外で造血幹細胞を効率的に維持する技術開発への可能性が期待されます。

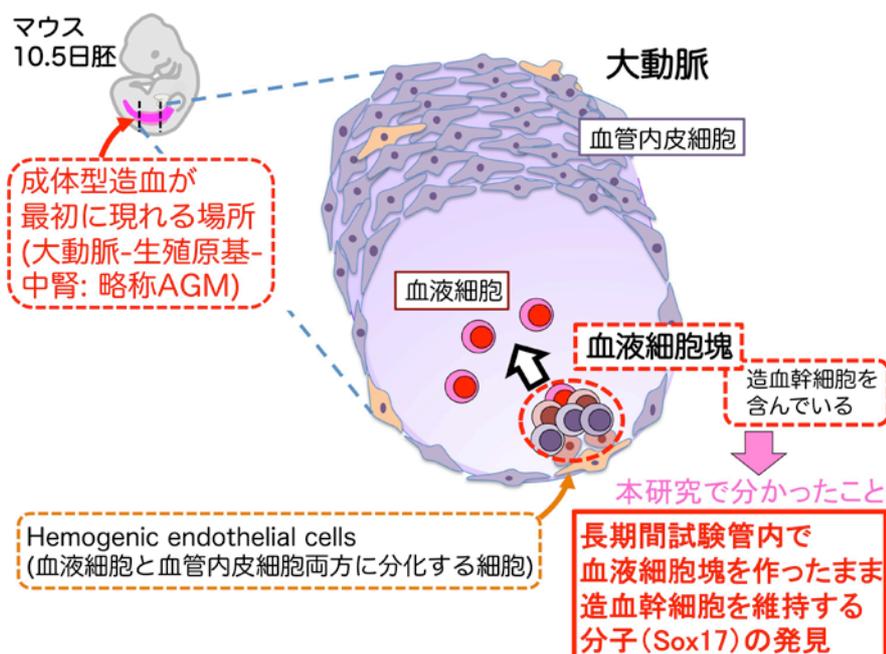


図1 マウス胎生期に大動脈内腔側から出芽したように見える造血幹細胞を含む血液細胞塊

東京医科歯科大学(学長:吉澤靖之)難治疾患研究所 幹細胞制御分野の田賀哲也教授と信久幾夫准教授らの研究グループは、千葉大学、東京大学、熊本大学との共同研究により、胎生期の造血幹細胞を維持に関与する分子を発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、武田科学振興財団研究助成金、JST 戦略的創造研究推進事業 CREST、ならびに難治疾患共同研究経費の支援のもとに行われたもので、その研究成果は、米国学会誌 Molecular and Cellular Biology のオンライン版 MCB ACCEPT に 2014 年 3 月 24 日付けでドラフトが公表され、2014 年 6 月 1 日号の同誌に掲載予定です。

【研究の背景】

全ての血液細胞を生み出すもとになる造血幹細胞は、哺乳類成体においては骨髄に存在します。発生期において造血幹細胞は、大動脈を形成する血管内皮細胞の中で血液細胞と血管内皮細胞両方に分化する細胞(hemogenic endothelial cells) から出芽したように見える未分化な血液細胞の塊(血液細胞塊)の中に最初に見つけられます。例えば、造血発生に必須である転写因子 Runx1 遺伝子が無いマウスではこの血液細胞塊は全く認めません。しかしながら、この血液細胞塊に含まれる造血幹細胞が、どのように維持され、また血液細胞を産み出していくかについて、詳細は明らかではありませんでした。

【研究成果の概要】

発生中期の大動脈の内腔側に存在する血液細胞塊の構成細胞を、ストローマ細胞との共培養を行うと、Sox17 の発現が低下し、顆粒球やマクロファージなどの血液細胞に分化することが知られていました。この研究において、血液細胞塊の構成細胞に転写因子 Sox17 を強制発現すると、ストローマ細胞上で、浮遊した血液

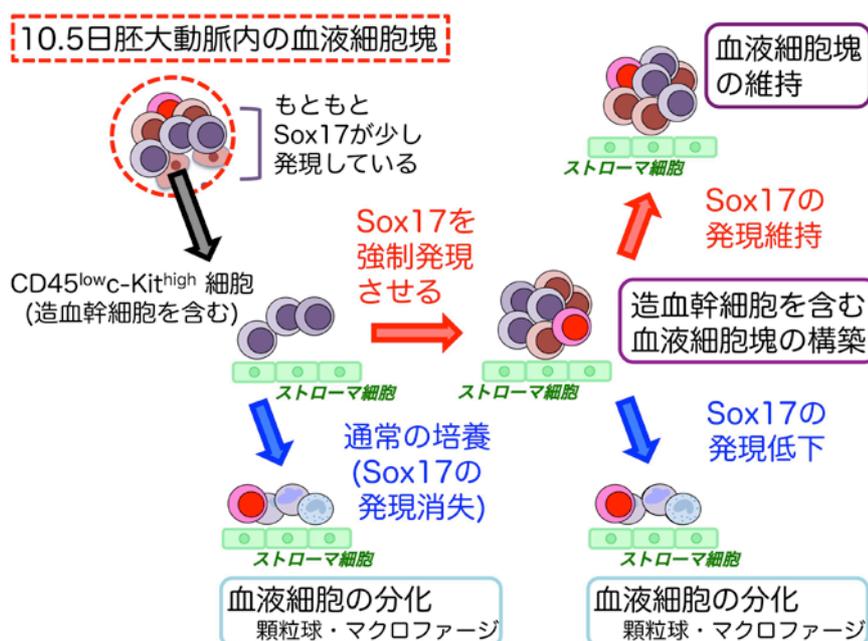


図2 Sox17 を強制発現させることにより造血幹細胞を含む血液細胞塊を構築出来る

細胞塊を形成しました。また Sox17 の発現を維持した細胞について、長期間の培養を行っても、多種類の血液細胞を産み出す能力(多分化能)が保持されることを見出しました。これらの特徴より、転写因子 Sox17 の DNA への結合を失わせるような 1 アミノ酸変異体では起きなくなることから、Sox17 の転写活性に依存すると考えられます。また、Sox17 を導入したことにより得られた血液細胞塊の細胞に対して、Sox17 の発現を低下させる操作を行うと、顆粒球およびマクロファージなどの分化した血液細胞が産み出されました。このことは、造血幹細胞を含む血液細胞塊の構成細胞において、Sox17 の発現量が高い時には多分化能が維持され、発現量が低下すると血液細胞へ分化することを示しています。さらに、Sox17 を導入した細胞を放射線照射で造血能を失わせたマウスに移植すると、長期間に渡って移植した細胞がマウスの中で様々な血液細胞を産み出すことが出来ました。以上のことから、Sox17 導入細胞において造血幹細胞の維持が起きていることを明らかにしました。

【研究成果の意義】

この研究成果は、大動脈の内腔側に存在する造血幹細胞を含む血液細胞塊を形成する細胞で Sox17 を導入し発現を維持すると、試験管内でも造血幹細胞を含む細胞塊を構築することが出来たということで重要な発見です。また、Sox17 の発現量が高い時は胎生期における造血幹細胞が維持され、Sox17 の発現が低下・消失すると顆粒球およびマクロファージへの血液細胞への運命決定がなされていることを示唆しています。もともとは Sox17 を発現していない成体の造血幹細胞において、Sox17 を発現すると造血幹細胞の維持が起きるといふ報告もあり、生体外で造血幹細胞を効率的に維持する技術開発への可能性が期待されます。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所

幹細胞制御分野 氏名 田賀 哲也(タガ テツヤ)

氏名 信久 幾夫(ノブヒサ イクオ)

TEL:03-5803- 5814(田賀) 03-5803-5816(信久) FAX:03-5803- 5814

E-mail:taga.scr(ここに@を入れて下さい)@mri.tmd.ac.jp

研究室ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/scr/greetings/index.html>

<http://www.tmd-research.jp/special/vol01/student.html>

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp