

プレス通知資料（研究成果）

本件配布先：文部科学記者会、科学記者会、本町記者会

2023年8月24日

国立大学法人東京医科歯科大学

中村学園大学

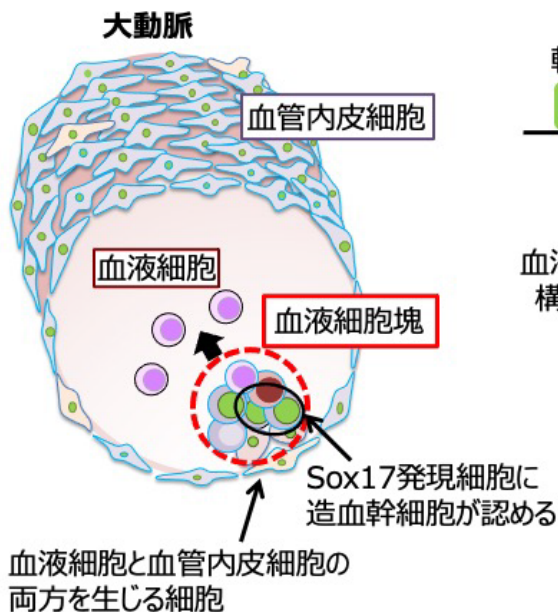
「胎生期の造血幹細胞の増殖・維持に寄与する新規遺伝子の同定」 — 造血幹細胞を生体外で増殖する技術開発への期待 —



【ポイント】

- 全ての血液細胞を生み出す造血幹細胞は、ヒトを含む哺乳類では胎生期において大動脈の内腔に萌芽するように形成される血液細胞の小さな集合体（血液細胞塊）において最初に出現します。
- 生体外での維持が難しいこの血液細胞塊構成細胞に、転写因子 Sox17 を導入すると、培養皿上で維持できることを本研究グループは以前明らかにしましたが、その仕組みは未解明でした。
- 転写因子 Sox17 が *Ras interacting protein 1 (Rasip1)* 遺伝子の発現制御領域に直接作用して発現を誘導し、さらに Rasip1 分子が造血幹細胞を含む血液細胞塊の維持に寄与することを初めて明らかにしました。
- 造血幹細胞の発生と維持の仕組みの一端を解明した本研究の成果は、今後造血幹細胞を生体外で増殖させ応用する技術開発へつながることが期待されます。

A: 胎生中期の造血幹細胞の発生



B: 本研究の発見

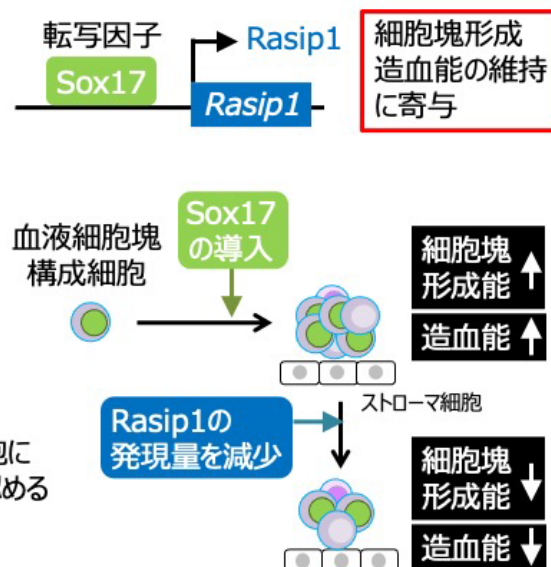


図1. 本研究の発見：Rasip1が胎生期において造血幹細胞が最初に生じる血液細胞塊における細胞塊形成と造血能の維持に寄与することを明らかにした

(A)哺乳類の胎生中期の大動脈において、血液細胞と血管内皮細胞の両方を生じる細胞より、出芽するように血液細胞が出現し、小さな集合体である血液細胞塊を形成します。そして、この血液細胞塊の Sox17 発現細胞に造血幹細胞が初めて生じます。(B) 転写因子 Sox17 が Rasip1 遺伝子の発現制御領域に直接作用して発現を誘導することが、細胞塊の形成や造血能の維持に必要であることを示しました。血液細胞塊構成細胞に Sox17 を導入すると、細胞塊を形成しつつ造血能が維持されます。この細胞より実験的に Rasip1 の発現量を減少させると、細胞塊形成能および造血能が低下することを明らかとしました。

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 幹細胞制御分野 メリグ ゲレル大学院生、田賀哲也教授と中村学園大学 栄養科学部 栄養科学科 信久幾夫教授(東京医科歯科大学 非常勤講師併任)の研究グループは、東京医科歯科大学 実験動物センター、東京大学医科学研究所および農学生命科学研究科、京都大学 iPS 細胞研究所との共同研究で、胎生期に初めて造血幹細胞が出現する時期の造血幹細胞^{*1}の維持に関する転写因子 Sox17 の新たな分子機構として、*Ras interacting protein 1 (Rasip1)* 遺伝子の発現制御領域に直接作用し発現を誘導することが、造血能維持に必要であることを突き止めました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに難治疾患共同研究拠点経費の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Inflammation and Regeneration*(インフラメーション アンド リジェネレーション)に、2023 年 8 月 8 日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

造血幹細胞は、全ての血液細胞を生み出します。哺乳類において、胎生期に最初に造血幹細胞が生じるのは、大動脈に存在する血液細胞と血管内皮細胞^{*2}の共通の起源細胞から、大動脈内腔に出芽するように形成される血液細胞塊^{*3}であることが明らかとなっています。本研究グループは、この血液細胞塊の形成と造血幹細胞の維持に転写因子^{*4} Sox17 が関与し、血液細胞塊の構成細胞に Sox17 を導入すると培養皿上で細胞塊を形成しつつ造血幹細胞を維持できること、また、これらの現象には Sox17 が様々な遺伝子の発現を上昇させることが必要であることを報告してきましたが、まだ未解明の部分が多く残されていました。

【研究成果の概要】

本研究では、転写因子 Sox17 が発現を誘導する遺伝子を同定することを目的として、転写因子 Sox17 が発現する細胞において緑色蛍光タンパク質である GFP 遺伝子が発現するマウス胎仔を用いて、血液細胞塊の Sox17 発現細胞および非発現細胞をそれぞれ回収して、遺伝子の発現を網羅的に解析しました。その結果、Sox17 が発現している血液細胞塊構成細胞において発現が亢進している遺伝子として *Ras interacting protein 1 (Rasip1)* を見出しました。Rasip1 は、血管内皮細胞において細胞の構造や接着に関与することが知られていましたが、マウスの胎仔においても大動脈に認める血液細胞塊の細胞膜に発現し、それらの一部の細胞では核内に Sox17 が共に発現していました。さらに、Sox17 が Rasip1 遺伝子の発現制御領域に直接結合して発現を誘導することを明らかにしました。また、Sox17 遺伝子を導入した血液細胞塊構成細胞に対して Rasip1 遺伝子の発現を実験的に減少させると、本来見られる造血能が低下した一方で、血液細胞塊構成細胞に Rasip1 遺伝子を導入して強制発現すると造血能の亢進が認められました。これらの結果から、Sox17 により発現が亢進

した Rasip1 が、造血幹細胞を含む血液細胞塊形成および造血能維持に寄与することがわかりました。

【研究成果の意義】

血液細胞塊に生じた造血幹細胞は、その後、胎生が進むと肝臓に移り数を増やし、出生前には骨髄に到達し生涯を通じて維持されます。転写因子 Sox17 は、骨髄の造血幹細胞では発現が認められず、胎仔の造血幹細胞においてのみ発現が認められますが、他のグループの研究より、自己複製能が低く分裂がほとんど止まっている骨髄の造血幹細胞に Sox17 を導入すると、胎仔期の造血幹細胞のように自己複製が盛んとなり、造血幹細胞が若返るのではないかと報告されています。本研究グループが胎生期に初めて造血幹細胞が出現する時期に焦点を当てて見出した Rasip1 は、これら血管内皮細胞から生じる胎仔の造血幹細胞の特徴を決めている遺伝子の 1 つであると考えられます。現在、造血幹細胞移植において移植する細胞が不足しており、本研究の成果が、骨髄の造血幹細胞を生体外で増殖させ応用する技術開発への展開が期待されます。

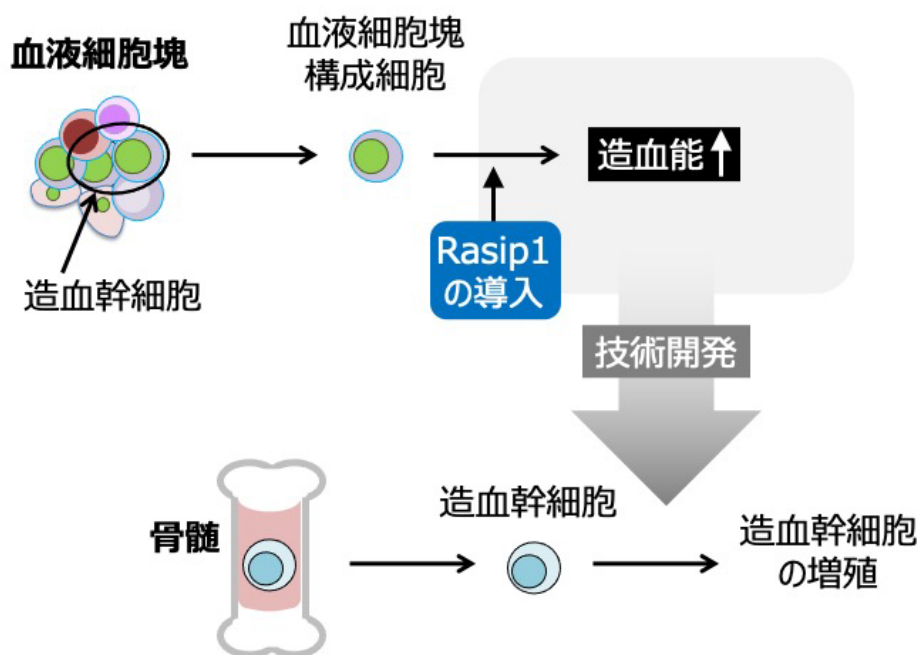


図2. 本研究の意義：Rasip1による造血能の維持と生体外での造血幹細胞増殖の可能性

本研究では、造血幹細胞を含む血液細胞塊構成細胞に Rasip1 を強制発現すると造血能が上昇することを明らかにしました。さらに造血幹細胞の増殖を促す分子の検討を行うことで、骨髄の造血幹細胞を生体外で増殖させる技術開発へ結びつくことが期待されます。

【用語解説】

※1 造血幹細胞

赤血球、白血球、血小板などの全ての血液細胞を生み出す能力(多分化能)と、自身が枯渇しないように複製する能力(自己複製能)を合わせ持つ細胞です。生体では、骨の中の骨髄に存在します。

※² 血管内皮細胞

血液が流れる血管の管を構成する細胞を示します。胎生期の半ば頃のみ、血液細胞と血管内皮細胞の両方を生み出す細胞が存在して、その細胞から生じた胎仔の造血幹細胞は血管内皮細胞で発現しているタンパク質が複数認められます。

※³ 血液細胞塊

ヒトを含む哺乳類では、胎生期において大動脈の血液細胞と血管内皮細胞の両方を生み出す細胞から血液細胞が生み出される時に、内腔に出芽するように血液細胞が生じます。この時は、まだ接着性が高いため血液細胞の小さな集合体となり、この集合体を血液細胞塊といい、この中に最初に造血幹細胞が生じることが知られています。この血液細胞塊は、胎生期の半ば頃のごく限られた時期にのみ認められ、すぐに消失してしまいます。

※⁴ 転写因子

ゲノム DNA が持つタンパク質の情報を RNA に写しとるかを定める時に、DNA に結合して RNA 合成酵素を引き寄せる目印となるタンパク質を転写因子といいます。ただし、逆に DNA からタンパク質の情報を RNA に写しとるのを抑制する転写因子も存在します。

【論文情報】

掲載誌: Inflammation and Regeneration

論文タイトル: A Sox17 downstream gene *Rasip1* is involved in the hematopoietic activity of intra-aortic hematopoietic clusters in the midgestation mouse embryo

DOI:10.1186/s41232-023-00292-4.

【研究者プロフィール】

Melig Gerel (メリグ ゲレル)

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

幹細胞制御分野 大学院生

・研究領域

造血幹細胞、発生生物学、細胞生物学



信久 幾夫(ノブヒサ イクオ) Ikuo Nobuhisa
中村学園大学 栄養科学部 栄養科学科 教授

・研究領域

造血幹細胞、栄養生化学



田賀 哲也(タガ テツヤ) Tetsuya Taga
東京医科歯科大学 難治疾患研究所

幹細胞制御分野 教授

・研究領域

神経幹細胞、造血幹細胞、癌幹細胞



【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 田賀 哲也(タガ テツヤ)
TEL/FAX: 03-5803-5834
E-mail: taga.scr@mri.tmd.ac.jp

中村学園大学 栄養科学部 栄養科学科
信久 幾夫(ノブヒサ イクオ)
TEL: 092-851-5421 FAX: 092-841-7762
E-mail: nobuhisa@nakamura-u.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒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

中村学園大学 入試広報部
〒814-0198 福岡県福岡市城南区別府 5-7-1
TEL: 092-851-2634 FAX: 092-851-2539
E-mail: kouhou@nakamura-u.ac.jp