様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ５ 月 ２２ 日現在

機関番号：１３３０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2016～2018
課題番号：１６Ｋ０９８２４

研究課題名（和文）アクチン重合調節を介した造血幹細胞の自己複製制御機構の解析

研究課題名（英文）Study of the regulation of hematopoietic stem cell self-renewal mediated by the control of actin polymerization

研究代表者

田所　優子（TADOKORO, Yuko）

金沢大学・がん進展制御研究所・助教

研究者番号：００４４７３４３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,600,000円

研究成果の概要（和文）：組織幹細胞は微小環境(ニッチ)との相互作用により、その維持・増殖・分化の運命が決定される。本研究課題ではアクチン重合調節による造血幹細胞の自己複製能制御機構について解明することを目的として、アクチン重合およびERKシグナル調節に関わるSpred1の欠損造血幹細胞の解析を行った。その結果、Spred1-ROCKシグナルによるアクチン重合調節が造血幹細胞の自己複製制御に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。それに加えて、高脂肪食摂取の環境ではSpred1によるERKシグナル調節が、造血幹細胞の腫瘍化を防ぐために重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
偏った食習慣は様々な疾患の原因になると考えられているが、幹細胞がどのような影響を受けるかについてはあまり知られていない。本研究成果においては、アクチン重合調節が造血幹細胞の自己複製制御に重要な役割を果たしていることを見出した点において学術的重要性がある。さらに、高脂肪食の状況下において造血幹細胞の白血病化の防御に働く因子としてSpred1を特定したことは、幹細胞機能の制御機構を理解する上で重要な知見である。またSpred1の発現低下は白血病発症や増悪化にも関わることから、食生活と白血病発症との関係を考える上で本研究成果の社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Interactions between tissue-specific stem cells and their microenvironment known as niche play important roles in the stem cell fate determination such as the maintenance, proliferation, and differentiation. In this study, we aim to elucidate the regulatory mechanisms of hematopoietic stem cell self-renewal mediated by the control of actin polymerization. In particular, we focused on the roles of Spred1, which is a negative regulator of ROCK and ERK signaling pathways, in hematopoietic stem cell (HSC) function. We have clearly shown that the control of actin polymerization mediated by Spred1-ROCK signaling pathway regulates the self-renewal capacity of HSCs. Furthermore, we have elucidated that Spred1 prevents high fat diet-induced tumorigenesis of HSCs through the regulation of ERK signaling pathway.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：幹細胞　自己複製　アクチン

(*Nature Communications* 5, 3368, 2014)

Spred1

lifespan

SCF

Spred1

lifespan

Spred1

c-Kit

Spred1

1)

2)

3)

Spred1

in vivo

Spred1

Spred1

Mkl1

Srf

(3)

Spred1

Mkl1

Srf

Spred1

(1) Spred1 /:G

F-actin in vitro

in vivo Raf, ERK,

Jak-STAT, mTOR, ROCK F-actin in vitro

ROCK Spred1

in vivo ROCK

in vivo ROCK Spred1

Spred1 ROCK

Spred1 c-Kit ROCK

(2) Spred1

In vivo in vitro

Spred1 Mkl1

in vitro SCF Spred1

Mkl1 DNA

Spred1

Mkl1

(3) Spred1

Spred1 Spred1

Spred1

Spred1

Spred1

Spred1 Spred1

Spred1

ERK

Spred1 ERK

16S rRNA gene

Spred1

Spred1

Spred1

Spred1 ROCK-

Spred1 ERK

(1) Yuko Tadokoro and Atsushi Hirao F Regulation of hematopoietic stem cell homeostasis by Spred1G Rinsho Ketsueki, 59, 2018, 2441-2448, 1 w .
Doi: 10.11406/rinketsu.59.2441

(2) Ha Thi Vu, Masahiko Kobayashi, Ahmed M. Hegazy, Yuko Tadokoro, Masaya Ueno, Atsuko Kasahara, Yusuke Takase, Naho Nomura, Hui Peng, Chiaki Ito, Yasushi Ino, Tomoki Todo, Mitsutoshi Nakada, Atsushi Hirao F Autophagy inhibition synergizes with calcium mobilization to achieve efficient therapy of malignant gliomasG Cancer Science, 109, 2018, 2497-2508, 1 w .

DOI: 10.1111/cas.13695

(3) Yuko Tadokoro, Takayuki Hoshii, Satoshi Yamazaki, Koji Eto, Hideo Ema, Masahiko Kobayashi, Masaya Ueno, Kumiko Ohta, Yuriko Arai, Eiji Hara, Kenichi Harada, Masanobu Oshima, Hiroko Oshima, Fumio Arai, Akihiko Yoshimura, Hiromitsu Nakauchi and Atsushi Hirao F Spred1 safeguards hematopoietic homeostasis against diet-induced systemic stressG Cell Stem Cell, 22, 2018, 713-725, 1 w .
doi: 10.1016/j.stem.2018.04.002

(4) Hui Peng, Atsuo Kasada, Masaya Ueno, Takayuki Hoshii, Yuko Tadokoro, Naho Nomura, Chiaki Ito, Yusuke Takase, Ha Thi Vu, Masahiko Kobayashi, Bo Xiao, Paul F. Worley, Atsushi Hirao F Distinct roles of Rheb and Raptor in activating mTOR complex 1 for the self-renewal of hematopoietic stem cellsG Biochemical and Biophysical Research Communications, 495, 2018, 1129-1135, 1 w .
DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.140

(5) Mohamed A. E. Ali, Kyoko Fuse, Yuko Tadokoro, Takayuki Hoshii, Masaya Ueno, Masahiko Kobayashi, Naho Nomura, Ha Thi Vu, Hui Peng, Ahmed M. Hegazy, Masayoshi Masuko, Hirohito Sone, Fumio Arai, Atsushi Tajima & Atsushi Hirao F Functional dissection of hematopoietic stem cell populations with a stemness-monitoring system based on NSGFP transgene expressionG Scientific Reports, 7, 2017, -, 1 w .
DOI: 10.1038/s41598-017-11909-3

(6) Ahmed M. Hegazy, Daisuke Yamada, Masahiko Kobayashi, Susumu Kohno, Masaya Ueno, Mohamed A.E. Ali, Kumiko Ohta, Yuko Tadokoro, Yasushi Ino, Tomoki Todo, Tomoyoshi Soga, Chiaki Takahashi and Atsushi Hirao F Therapeutic strategy for targeting aggressive malignant gliomas by disrupting their energy balanceG The Journal of Biological Chemistry, 291, 2016, 21496-21509, 1 w .
doi: 10.1074/jbc.M116.734756

11 □

(1) Yuko Tadokoro, F Diet-induced stress and homeostasis maintenance in hematopoietic stem cellsG ¤ 41 G , 2018 ″ .

(2) Yuko Tadokoro, F Regulation of hematopoietic stem cell self-renewal and leukemogenesis by diet-induced stressG International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa, 2018 ″ .

(3) F Spred1 protects hematopoietic stem cell homeostasis against high fat diet-induced systemic stressG ¤ 80 G , 2018 ″ .

(4) Yuko Tadokoro F Spred1 protects hematopoietic homeostasis against high-fat diet-induced systemic stressG The 37th Sapporo International Cancer Symposium, 2018 ″ .

(5) F G , 2018 ″ .

(6) F G , 2018 ″ .

(7) F Spred1 G , 2018 ″ .

(8) F Spred1 G ¤ 22 G , 2018 ″ .

(9) F Spred1 G , 2017 ″ .

(10) Yuko Tadokoro, Atsushi Hirao F Self-renewal control and tumorigenesis of hematopoietic stem cells by regulation of actin polymerizationG ¤ 39 G , 2016 ″ .

(11) #̸ ° F $1*ÓS¿ÿk00DþØ G 5 Œ
ØÕ , 2016 ” .

W&0£ 3

(1) #̸ ° , „ T , ¥Û , ̧ /fi , 2018, 59(11) 2441-2448.

(2) #̸ ° , „ T , &ÊÛk , /&É , 2018, 77(5) 657-662.

(3) #̸ ° , „ T , *u&k , 9Û , 2018, 36(16) 2759-2762.

ØØ

8D ǿ

&ä
$
s
8ä
$
8$
¥98

ÑŸ&0£ ǿ

&ä
$
s
8ä
$
v $
¥98

ÞÚ
Ď

http://cri-mol-gen.w3.kanazawa-u.ac.jp/

4> %)) °

(1)%(*
%($
8
d268
48
8
2 8 F

(2)% *
% $
$

d&É ⊥ % c %* b ¢l \ 2ı $Z MvbÞSu % b x %BÝ b ¶†. _
X8Z \ b 0[3.. _ ö YCvb[ÇQ %BÝ _ 6ıM 0b0 x 2ı c %¶ _ IrM