

令和 3 年 5 月 7 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07407

研究課題名(和文) スフィンゴシン1リン酸とその受容体に着目した末梢血幹細胞動員の総合的理解

研究課題名(英文) Research for PB stem cell mobilization focusing on S1P and its receptors

研究代表者

横濱 章彦 (YOKOHAMA, AKIHIKO)

群馬大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：40323365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：末梢血幹細胞採取時のスフィンゴシン1リン酸(S1P)の血中濃度を測定した。S1P濃度は末梢血幹細胞数と弱い性の相関を示すことがわかり、幹細胞動員における重要な因子であることが確認された。その受容体の発現を、造血幹細胞、T細胞、B細胞、NK細胞、好中球、単球などさまざまな細胞で測定したところ、幹細胞では特徴的にS1PR1と4の発現が高いことが判明した。それぞれの阻害薬を用いて、S1Pを用いてex vivoで幹細胞の動員を行い、S1PRの重要性を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スフィンゴシン1リン酸(S1P)が末梢血幹細胞動員における重要性を臨床検体で示した。また、S1P受容体ファミリーの発現の違いが、さまざまな造血細胞の中でも、それぞれ特徴的なパターンを示したことは大変重要な事実である。動員される末梢血幹細胞ではS1PR4の発現が高く、その生物学的な意味がさらに明らかにされれば今後幹細胞動員の改善にむけて標的となる分子になる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We studied serum concentration of S1P during peripheral blood(PB) stem cell mobilization. Serum level of S1P weekly correlated with number of mobilized PB stem cell. We also studied relative expression of S1P receptors, S1PR1~5 by realtime PCR and confirmed that S1PR4 expressed higher than other hematopoietic cells. Cell migration assay revealed the importance of S1PRs in stem cell mobilization.

研究分野：輸血学

キーワード：スフィンゴシン1リン酸 スフィンゴシン1リン酸受容体ファミリー 末梢血幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

スフィンゴシン 1 リン酸(S1P)自体の重要性はある程度証明されているが、末梢血幹細胞動員その受容体の重要性に関しては未だ不明である。5 つある isoform(S1PR1~5)のどれがどのように関与するのかわかっていない。S1PR3 は CXCR4 と連動して骨髄中への幹細胞保持に重要な役割を果たしていることが報告されており、これを阻害することはそのまま臨床応用へと繋がる可能性がある。

2. 研究の目的

S1P 濃度と幹細胞上の受容体を経時的測定する。また、受容体の阻害剤を用いることにより、どの S1P 受容体 isoform が重要かを検討する。

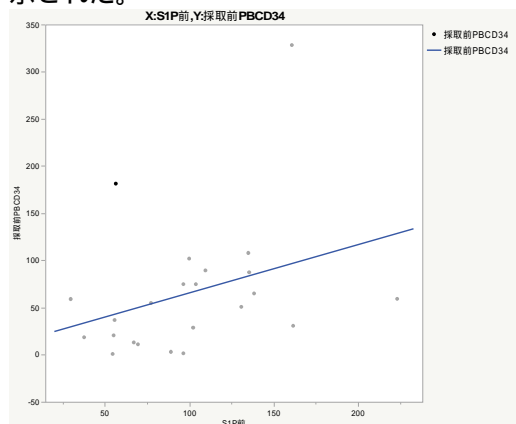
3. 研究の方法

G-CSF 投与を 4 日間行い、末梢血幹細胞を動員する。5 日目に末梢血幹細胞を採取した。その間、動員開始前、採取前日、採取当日採取前、採取後 1 時間後、採取終了時に末梢血を採取し、幹細胞数と S1P 濃度を測定した。また、動員された末梢血幹細胞をマグネットビーズで分離し、90% 以上に純化してから real time PCR 法で S1P 受容体ファミリーである S1PR1-5 の発現を測定した。

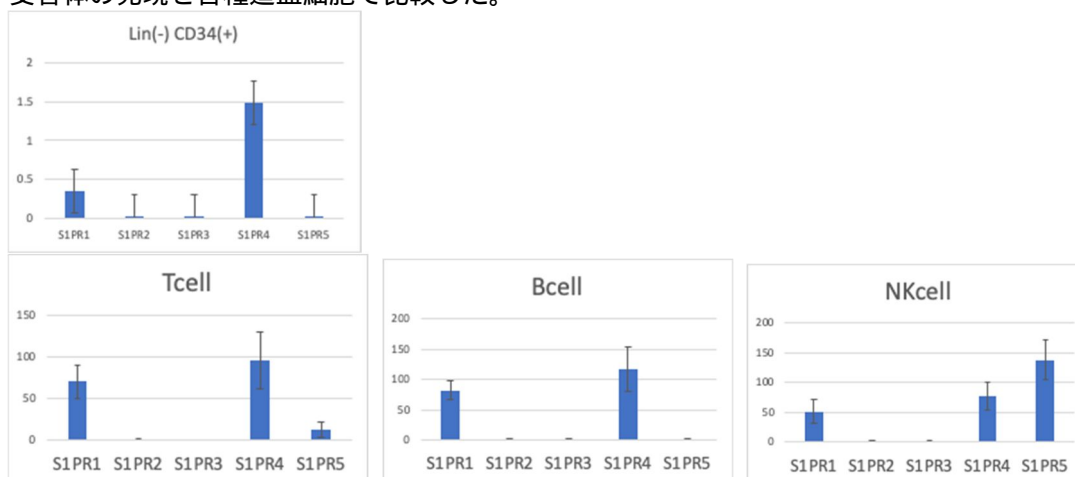
S1P 受容体の細胞生物学的な重要性を検証するため、migration assay をおこなった。

4. 研究成果

動員された末梢血幹細胞数と血中 S1P 濃度は相関係数 04625, $p=0.0263$ と下図の様に優位な相関を示し、幹細胞動員において S1P が重要多因子であることがヒトの臨床データとして初めて示された。

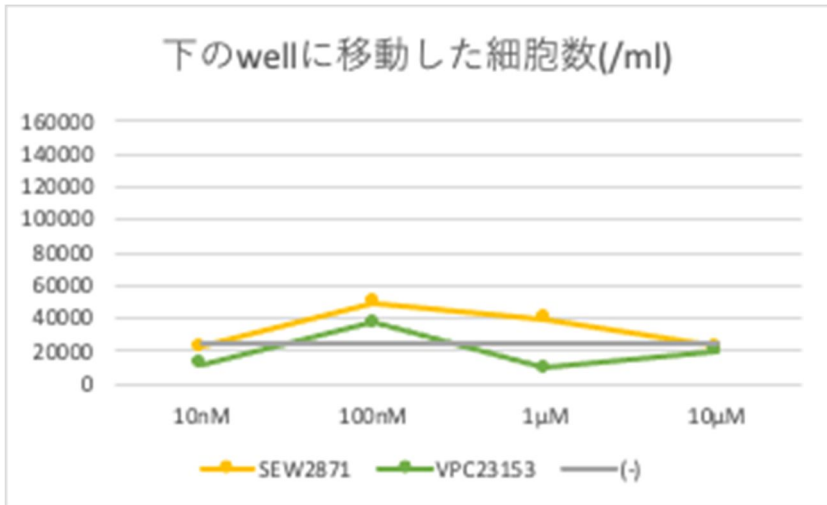


受容体の発現を各種造血細胞で比較した。



造血幹細胞は他の造血細胞に比べて特徴的な S1P 受容体の発現パターンを示した。

S1PR1 と S1PR4 の幹細胞動員における役割を検討するために migration assay を行った。



S1PR4 の阻害剤である VPC23153 を添加すると、S1PR1 の阻害剤である SEW2871 より移動する細胞が少なく、S1P による細胞誘導の主役と思われていた S1PR1 より S1PR4 の方が、幹細胞動員においては重要である可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 栗田真彩、横濱章彦
2. 発表標題 末梢血幹細胞採取効率に関する因子とSphingosine-1-phosphateの役割
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井 敬海, 横濱 章彦, 笠松 哲光, 栗田 真彩, 村田 圭祐, 齋藤 貴之, 半田 寛, 入内島 裕乃, 関上 智美, 村上 博和
2. 発表標題 プレリキサフォルで動員された末梢血幹細胞の特徴
3. 学会等名 日本血液学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 栗田 真彩, 橋本奈央, 金井 敬海, 村田 圭祐, 後藤 七海, 笠松 哲光, 齋藤 貴之, 半田 寛, 村上 博和 ¹ , 塚本 憲史, 横濱 章彦
2. 発表標題 末梢血幹細胞採取効率に関する因子とSphingosine-1-phosphateの役割
3. 学会等名 日本血液学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	関上 智美 (SEKIGAMI TOMOMI) (00727753)	群馬大学・医学部附属病院・医員 (12301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	塚本 憲史 (TSUKAMOTO NORIFUMI) (10292583)	群馬大学・医学部附属病院・准教授 (12301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関