

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：82601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590467

研究課題名(和文) 生体異物相互作用の場としてのいわゆるニッチを介した造血幹細胞動態の制御と加齢影響

研究課題名(英文) Regulation of hematopoietic stem/progenitor cell (HSPC) cycle via HSPC niches, the site of xenobiotic interrelationship, in relation to natural aging

研究代表者

平林 容子 (Hirabayashi, Yoko)

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター毒性部・室長

研究者番号：30291115

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：生体異物相互作用の場としても知られるいわゆるニッチを介した造血幹・前駆細胞の維持機構として、発達・成長途中で造血幹・前駆細胞の静止期分画が確立し、その後老年期に至る長期間その大きさが一定に維持される機構の存在を発見した。この機構の解析を目的として、1)これまで造血幹・前駆細胞の維持に関わることを示してきた種々の遺伝子改変動物による解析、2)電離放射線を含む生体異物の曝露による酸化的障害誘発条件下での造血幹・前駆細胞やその支持組織に対する細胞・分子生物学的解析、3)これらへの加齢影響、について検討し、造血幹・前駆細胞の分化段階に応じて機能的に異なる制御/防御システムの存在が示唆される結果を得た。

研究成果の概要(英文)：The aims of this study were to focus on and analyze the hematopoietic regulatory system on the basis of three aspects, specifically focusing on a system that maintains hematopoietic stemness via hematopoietic stem/progenitor cell (HSPC) niches, the site of xenobiotic interrelationship. The first aim was to analyze the system during the dormancy period of HSPCs using several gene-modified mice with impaired hematopoiesis. The second aim was to examine the cellular and molecular mechanisms related to hematopoietic kinetic changes under oxidative stresses (e.g. induced by whole-body irradiation or benzene treatment). The third aim was to examine changes in the cell-cycle fraction during the senescent stage solely in relation to natural aging or in the presence of additional oxidative stresses such as those mentioned above. As a result, a functionally different regulatory/protecting systems were supposed to be present depending on the differentiation status of HSPCs.

研究分野：幹細胞病理(造血幹細胞機能調節異常)

キーワード：造血幹・前駆細胞 幹細胞ニッチ 生体異物相互作用 細胞周期 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

低用量の活性酸素や酸化ストレスが様々な生命活動に果たすシグナル伝達調節機構と、高用量におけるそれらの生体障害の両面が明らかになりつつある。即ち、生体は高用量の活性酸素を消去する機構を備えて初めて生存が可能となったが、他方、低用量反応としての酸化ストレスに対する生体応答は、種々の転写因子の遺伝子発現調節に関わり、生体の調節維持機構として必須の役割を担っていることがわかってきた。また、幹細胞は再生医療の中心を担う一方、幹細胞とこれを支えるニッチ[niche]は、前者に幹細胞特異的薬物代謝酵素(例えば Cytochrome P450 2E1 (Cyp2E1))や異物受容体(aryl hydrocarbon 受容体(AhR)など)の発現がみられ、後者が酸化ストレスに対する造血維持センサーとなっているなど、生体異物相互作用の中心ともなっている。ここに幹細胞、とりわけ、造血幹細胞とこれを支えるニッチを対象とした幹細胞病理学研究的意義が浮かび上がってくる。

造血幹・前駆細胞を支える生体異物相互作用の場としてのニッチを介した造血幹・前駆細胞の維持機構によって、発達・成長途中で造血幹・前駆細胞の静止期分画が確立し、その後老年期に至る長期間その大きさが一定に維持されることを見出した。即ち、造血幹細胞特異的細胞周期測定法によれば、コロニー形成性の造血幹・前駆細胞の静止期分画の成立時期は、8週齢前後にあることが明らかとなりつつある。この結果は、N-cadherin 陽性骨芽細胞分画がマウス骨髄で急速に増加し、相反的に PECAM 陽性細胞が減少すること等の報告と符合しており、造血維持機構はこの前後で質的に大きく転換するものと考えられる。更に、先の BUUV 法によって、前項で成立した静止期分画はその後成熟期を経て長く老年期に至る 18ヶ月齢まで出入りのない分画として骨髄に維持されることを見出した。この分画[population]を試算すると、造血前駆細胞の7割に及び、その維持機構にはコネクシン(Cx)-32や AhR の生理機能の関与も想定される。

尚、造血幹細胞の細胞動態からみた維持機構や、生体異物応答に関わる遺伝子改変マウスとして利用してきた、酸化ストレス消去分子 Thioredoxin (Trx)の発現制御マウスや、Cx-32 遺伝子欠失(KO)マウス、AhR-KO マウスなどを本研究の基礎とした。

2. 研究の目的

本研究は、ニッチを介した造血幹・前駆細胞の維持機構として、発達・成長途中で静止期分画が確立し、その後老年期に至る長期間その大きさが一定に維持される機構を、以下の3つの側面から解析し、造血幹細胞とこれを支えるニッチの機能を生命活動維持の生理と生体障害の両面から明らかにしようとするものであった。即ち、(1) これまで造血幹

細胞維持に関わることを示してきた種々の遺伝子改変動物を用いた解析、(2) 電離放射線を含む生体異物の曝露による酸化障害誘発条件下での造血幹・前駆細胞やその支持組織に対する細胞生物学的・分子生物学的解析、(3) これらへの加齢影響、に順次取り組んでゆくこととした。

(1)との関係では、先の BUUV 法によってコロニー形成性の造血前駆細胞で観察される静止期分画の確立時期とその分画の維持における Trx や AhR、あるいは Cx32 の個体レベルでの機能や骨髄間質細胞を中心とした発現遺伝子、各造血分画における ROS 量などを比較検討し、ここでの ROS の役割を演繹する。尚、骨髄再建能を有する造血幹前駆細胞を多く含むことで知られる分化抗原陰性(Lin-) c-kit 陽性(c-kit+) stem cell antigen 陽性(Scal+) の LKS 分画細胞においては静止期分画の成立時期は8週齢よりも遅いことが示唆される予備検討結果を得ている。LKS 分画の BrdUrd 取り込み分画比は経時的に増加し続けるとの文献報告がみられるが、静止期分画の成立期以前に BrdUrd の持続投与を開始すれば静止期分画の計測は不能であると考えられた。これについてもあわせて検討することとした。

(2)については、酸化ストレスを誘発することで知られる電離放射線やベンゼンを取りあげ、以下の検討を行うこととした。即ち、電離放射線：前述のとおり、電離放射線の照射による遅延効果には、照射時期によるいわゆる window 効果が観察されている。そこで、造血支持組織の週齢による放射線感受性を含む支持能の低下の有無について、細胞生物学的な ex vivo による解析や、その分子基盤としての N-cadherin や Tie2 など造血支持能に関わるとされる分子の発現変化を観察する。ベンゼン：ベンゼンの曝露期間中は p53 を介する骨髄での p21waf1 の発現増加を伴う造血前駆細胞の細胞周期抑制作用が認められるが、曝露をやめると速やかに p21waf1 の蓄積も消失し、細胞周期の抑制も解除されることを明らかにしている。一方、このときのニッチを含む造血支持組織の関与の有無については、ベンゼン誘発白血病の発症機序の未解明とも相俟って、その役割に注目が集まっており、1989年以降、ほぼ5年間隔で過去5回にわたって開催されてきたベンゼンに関する国際会議でも、2013年の会合の焦点として取り上げられた。そこで、(2)と同じ要領で細胞生物学的、分子生物学的解析を行う。

(3)については、以上の各条件における加齢による障害の増強の有無など加齢影響について検討することとした。尚、21ヶ月齢のマウスの未分化幹・前駆細胞では静止期分画の拡大がみられるが、BrdUrd の持続標識実験からは解析できないので、これが18ヶ月齢以降急速に拡大に転じるのかの如何や、若齢でのガンマ線やベンゼンなどの曝露後、加齢に伴

う静止期分画の縮小の如何、造血組織の各分画毎の細胞内酸化的ストレスの蓄積の実態や、造血支持組織の支持能との関係などを明らかにすることとした。

3. 研究の方法

(1) 細胞の分画採取：造血幹・前駆細胞 造血幹・前駆細胞として、各種コロニー形成性の幹・前駆細胞や長期骨髄再建能を有する造血幹細胞が含まれる Lin⁻, c-kit⁺, Sca1⁺の LKS 分画細胞を対象とする。LKS 分画については、密度勾配法及び免疫磁気ビーズによる Lin 陽性分画の除去後、セルソータによる当該分画の分取を行う。造血支持細胞 造血支持細胞として、骨髄間質細胞や、更に造血幹・前駆細胞の維持にかかるニッチの構成分子、Tie2 ligand の Angiopoietin-1 (Ang) や、骨組織マーカーとして知られる ALCAM や Runx を発現する分画をさしあたりの対象とする。

(2) 実験動物：以下の造血幹細胞維持に関わる遺伝子の改変動物を用いる。Trx の発現制御マウス (京大・淀井淳司教授由来)：Trx の過剰発現 (Tg) マウスでは、2 週間程度の BrdUrd 取り込み分画比で見ると静止期分画が大きく、造血幹・前駆細胞数が少ないことを明らかとしてきた。尚必要に応じて Trx ヘテロ KO マウスも用いる。AhR-KO マウス (東大・藤井義明教授由来)：AhR の発現は造血器にあっては未分化幹細胞に局限されており、AhR-KO マウスは野生型に比べて造血幹・前駆細胞の静止期分画は少なく、造血幹・前駆細胞数が多いこと、superoxide dismutase (SOD)1、SOD2 や Trx の定常状態での発現レベルが低く造血細胞の DCFH-DA の蛍光強度を指標とした細胞内酸化的ストレスは野生型より多いこと、ひいては白血病が早期に発症することなどを示してきた。

Cx32-KO マウス (Bonn 大・Klaus Willecke 教授由来) Cx32 の発現も造血器にあっては未分化幹細胞に局限されており、Cx32-KO マウスも、造血幹・前駆細胞の静止期分画は少なく、造血幹・前駆細胞数が多い。また N-methyl-N-nitrosourea 誘発白血病の発症頻度が高いことなどを示してきた。

(3) 生体異物による酸化的障害の誘発：ガンマ線：酸化的ストレスとしてはヒドロキシラジカル形成が主体となる。白血病誘発線量の 2~3Gy のマウス個体への単回照射や、造血細胞や骨髄間質細胞の in vitro での照射を行う (137Cs- γ irradiator [Gamma Cell 40, CSR, Toronto, Canada]、0.5-mm AL-Cu filter 使用)。ベンゼン：ヒドロキシキノンやカテコールなど代謝産物による酸化的ストレスの誘導が知られる。150mg/kg b.w. 1 日 1 回経口投与、連続 5 日/週を 2 回投与直後や回復期、必要に応じて 26 週間曝露等も検討する (26 週反復曝露で白血病誘発用量となる)。

(4) 造血幹細胞動態の解析：当申請者が考案した造血幹細胞特異的細胞周期測定法 (BUUV 法: Hirabayashi et al. Exp Biol Med 227,

474-9, 2002; Hirabayashi et al. Mech Ageing Dev 101,221-31,1998 : BrdUrd (bromodeoxy-uridine)の持続投与と、BrdUrd 取り込み細胞の紫外線高感受性を利用した purging による造血幹・前駆細胞由来のコロニー数の減少率をもって、個体内造血幹細胞動態を測定する方法)や、あらかじめ BrdUrd を投与したマウス骨髄細胞からセルソータで分取した LKS 分画の抗 BrdUrd 抗体によるセルソータ解析を行う。

(5) 酸化的ストレス指標の計測：細胞内の ROS の指標としての DCFH-DA (2',7'-dichlorofluorescein diacetate) やミトコンドリアの膜電位の指標としての JC-1 (5,5',6,6'-tetra-chloro-1,1',3,3'-tetraethyl-benzimidazo-carbocyanine iodide)などの蛍光色素を用いセルソータによる蛍光強度の計測を行う。

(6) 遺伝子発現検索：これまでに野生型での放射線、ベンゼン曝露後や、今回検索対象としている遺伝子改変動物などの骨髄細胞による Gene Chip などによる網羅的遺伝子発現解析を行っており、その解析結果も参照の上、特に骨髄間質細胞やニッチ分画を対象とした Ang、ALCAM、Runx といったマーカー分子の発現態様を中心に、定量 PCR 法などによる関連遺伝子の発現解析を行う。

4. 研究成果

(1) 造血幹細胞維持に関わることを示してきた種々の遺伝子改変動物を用いた酸化的ストレス指標と造血幹細胞動態の解析：Trx-Tg マウス、AhR-KO マウス、あるいは Cx32-KO マウスを用いた個体レベルでの解析を行い、主に以下の成果を得た。

造血幹細胞分画としての LKS 分画において DCFH-DA の蛍光強度を指標とした活性酸素種 (ROS) 量を、定常状態の成体 (12~20 週齢程度) で同腹の野生型由来と比較すると、AhR-KO 由来では予想通り 2.1 倍であった。他方、Trx-Tg 由来では予想に反して野生型と差異を認めなかった。一方、過酸化水素処理によって野生型では ROS 量が定常状態の約 3 倍に増加したのに対し、Trx-Tg では ROS 量増加の有意な抑制が観察されている。

BUUV 法によるコロニー形成性の造血前駆細胞の静止期分画は、特に未分化な 13 日目の脾コロニー形成性前駆細胞において、Trx-Tg 由来では、BrdUrd の取り込み分画が野生型の 0.57 倍に留まり静止期分画が大きいものに対して、AhR-KO 由来では、BrdUrd を取り込む分画が野生型の 1.38 倍に増加し静止期分画が小さくなることを明らかとした。なお BrdUrd の取り込み分画の大きさが一定に達する時期には両者とも野生型との差異を認めないことから、静止期分画の成立時期には野生型との差異はないものと考えられた。

また、新生児期の造血幹細胞動態についても解析を進め、Trx-KO マウスの BrdU 取り込み分画が、Trx-Tg マウスとは逆に野生型に比べて大きい傾向などを観察した。この結果は、

Trx-Tg マウスでは造血前駆細胞の数が野生型よりも有意に少なく、Trx-KO マウスでは有意に多いこととも符合するものと思われる。

一方、Cx32-KO マウスでは、未分化なコロニー形成性の造血幹・前駆細胞 (CFU-S13) に限局して、BrdUrd の取り込み分画は BrdUrd の持続標識を行った 90 日の間漸増し続け、野生型の 1.41 倍に到達することを明らかにした (図 1)。これらのコロニー形成性の造血幹・前駆細胞数は、Cx32-KO マウスで低値をとること、更に未分化な LKS 分画の細胞数は逆に Cx32-KO マウスで高値をとり、Hoechst33342 染色による Cx32-KO マウスの LKS 分画の S 期 (39.21% ± 6.52%) が、野生型のそれ (12.04% ± 2.80%) より高値を示した事、更に、BrdUrd を 1 ヶ月間持続投与後の LKS 分画の BrdUrd 取り込み比率が、Cx32-KO マウスで野生型のそれより 1.57 倍の高値をとること、などとも併せると、Cx32 の欠失状態は、造血幹細胞と所謂ニッチとの間の協調不全をきたし、成長に伴い経時的に、造血幹細胞の未分化性が失われていくことが想定された。検証の為に連続骨髄移植実験を行い、次項(3)に記載の通り、二次移植後に骨髄再建能の不全状態が顕在化することを見出した。

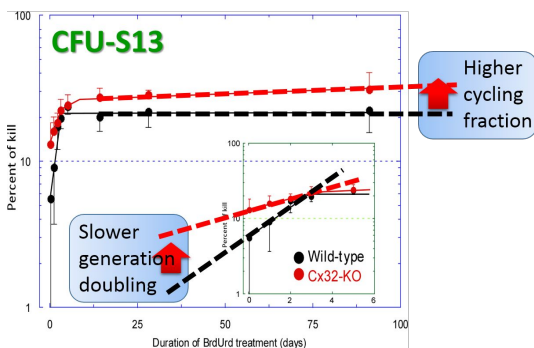


図 1 : 未分化なコロニー形成性前駆細胞 (CFU-S13) の BrdUrd 持続投与による細胞動態解析 (黒: 野生型、赤: Cx32-KO マウス): Cx32-KO マウスでは、BrdUrd の取り込み速度の遅延と、持続的な細胞回転分画の拡大が観察された。

(2) 生体異物の曝露による酸化的障害誘発条件下での造血幹前駆細胞やその支持組織に対する細胞生物学的・分子生物学的解析:

2Gy のガンマ線の単回全身照射後、経時的に造血幹・前駆細胞数や、造血幹・前駆細胞における DCFH-DA の蛍光強度を指標とした活性酸素種 (ROS) 量、細胞動態の解析の為に BrdUrd の取り込み分画、などの計測、及び、遺伝子発現解析を行った。分化型の血球数は照射直後に減少するものの、1~1.5 ヶ月程度で回復した。一方、造血幹・前駆細胞分画ではその分化階層の未熟な分画ほど回復の遅延が見られ、より未分化な造血幹細胞の LKS 分画では、その回復は非照射群の 40% に留まった。この時、LKS 分画では ROS 量を反映する蛍光強度の有意な増強が観察さ

れた。また、コロニー形成性の造血前駆細胞の BrdU の取り込み分画は、照射 4 週間後には有意な減少を示す。こうした未分化分画における数的回復の遅延の分子背景を検討する目的で、照射 4 週間ないしは加齢マウスの骨髄細胞における網羅的遺伝子発現解析で注目された細胞増殖やアポトーシスの関連遺伝子について、骨髄細胞及び LKS 分画における遺伝子発現の定量 PCR 法による解析を進めた。照射 4 週後の骨髄細胞ではこれまでの結果がよく再現され、ATM/CHEK2/Trp53 pathway の活性化や AKT/PI3K pathway の抑制に符合する一連の遺伝子の発現変動が見られた。さらに、LKS 分画でも同様の変化が観察され、骨髄細胞一般でも LKS 分画でもアポトーシスの進行が示唆された。

ベンゼンの影響についても、ベンゼン曝露によって変動する遺伝子発現を制御する因子のマウスの系統毎の特徴を明らかにすべく、C57BL/6 と C3H/He とでそれぞれ個体別の遺伝子発現を電算的に解析した。特に個体毎に異なる発現を示す stochastic な発現遺伝子にも注目し、発現が変動した遺伝子の発現制御因子の解析を行った。その結果、C57BL/6 マウスでは、細胞増殖に対する促進性の因子も抑制性の因子も、個体毎に、亢進と抑制のバランスが取れていると解釈される結果を得たのに対して、C3H/He マウスでは、増殖性のシグナルは抑制され、抑制性のシグナルが亢進しており、専ら抑制性のシグナルが亢進した状態にある様子が伺われた (図 2)。

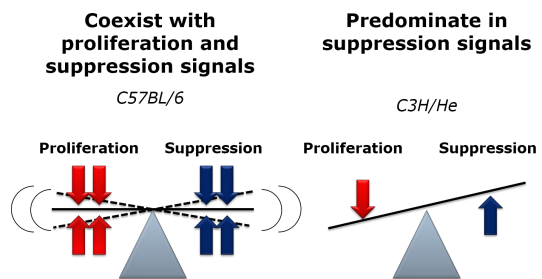


図 2 : C57BL/6 マウスと C3H/He マウスのベンゼン誘発発現遺伝子の発現制御の系統差

尚、こうした系統差との関係は不明ながら、C3H/He マウスにおいては、LKS 分画とは別に、分化抗原陰性、Sca1 陽性の細胞の中に存在する亜分画を発見した。このものを用いた骨髄再建実験では、白血球のむしろ過剰な回復性増生を支持する予備検討結果を得たが、詳細の同定には至らなかった。

(3) 各条件下での加齢に伴う影響:

加齢に伴う造血系の変化として、無処置対照群の観察結果は以下の通りであった。まず LKS 分画において、細胞内酸化的ストレス指標としての DCFH-DA の蛍光強度は、2 ヶ月齢、6 ヶ月齢、21 ヶ月齢と増加した (図 3)。また、末梢の造血細胞や体重あたりの骨髄細

胞数、コロニー形成性造血幹・前駆細胞の骨髓細胞に占める比率などは、2ヶ月齢以降21ヶ月齢迄有意差無く一定に保たれるが、LKS分画は、加齢に伴い、実数はもちろん、骨髓中の比率も漸増した。骨髓細胞においては、2ヶ月齢に比べて21ヶ月齢で、 β -catenin、Cnd1、PiK3r1はいずれもその発現が抑制されているが、LKS分画では、逆に21ヶ月齢で有意に発現が亢進しており、未分化分画において、加齢に伴う無効造血の亢進が示唆される。

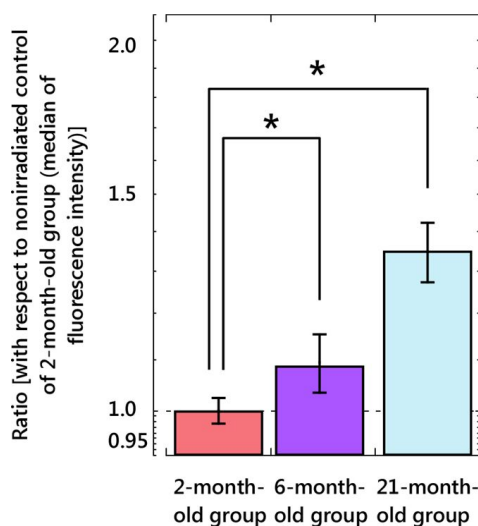


図3：LKS分画における細胞内酸化的ストレス指標の加齢に伴う増加 (*: $p < 0.05$)

更にBrdUrdを2ないし6週間飲水投与してLKS分画の細胞動態を解析したところ、BrdUrdの標識率は、2ヶ月齢以降21ヶ月齢までの計測した全ての時点において2週間投与群より6週間投与群で高値であった。また、いずれの投与期間でも、2ヶ月齢より、7ヶ月齢以降18ヶ月齢迄は2ヶ月齢よりも有意に標識率が高く、経時的に増加傾向が認められたが、これらの群間には有意差を認めない。更に、21ヶ月齢になると低値となった。コロニー形成性の造血幹・前駆細胞に観察されたBrdUrdを長期にわたって取り込まない静止期(dormant)分画は、LKS分画にあっては、7ヶ月齢前後以降に出現することが想定されるが、その比率はごく僅かにとどまるものと考えられる。尚、2週間投与群と、6週間投与群の標識率の増加の程度は、LKS分画内の増殖効率(倍加時間)を反映するものと考えられるが、この値は加齢に伴い低下してゆく傾向を示した。

Cx32-KOマウスの加齢マウス(30ヶ月齢)では、野生型マウスに比べて、造血前駆細胞数が有意に増加した。若齢マウスでは、逆に有意に低値であり、加齢に伴い逆転することが分かった。また、造血幹前駆細胞の骨髓再建能について検討したところ、移植2ヶ月後の一次移植群では有意差は認められないものの、これら一次再建群からdonor細胞由来

のLKS分画を採取して、二次移植をすると、Cx32KOマウス由来のLKS分画における再建能が著しく低下していることがわかった(移植4ヶ月後のdonor由来の細胞の存在比は以下の通り：13週齢の場合、野生型80.0% vs. Cx32-KO群33.3%、 $P=0.062$ ；42週齢の場合、野生型46.1% vs. Cx32-KO群8.3%、 $P=0.038$)。これらのことから、定常状態での造血にあっては、Cx32が欠失していても、末梢造血の維持という点では、機能不全が顕在化する可能性は乏しいものの、今回の連続骨髓移植能の欠失や、既報の5FU投与後の回復遅延、MNUに対する発がん高感受性などの結果を併せて鑑みると、障害に対する防御機構としてCx32は極めて重要な位置を占めているものと考えられ、引き続きその分子機構の解明を進めてゆきたい。

2Gyのガンマ線の単回全身照射後、21ヶ月齢まで経時的に、(2)の に引き続いて、造血幹・前駆細胞数、造血幹・前駆細胞における活性酸素種量や細胞動態の計測、及び遺伝子発現解析を行った。造血幹・前駆細胞分画に観察された、分化階層が低いほど回復が遅延する現象は、特にLKS分画で顕著であり、21ヶ月齢(照射後19.5ヶ月)になってようやく、数的な回復がみられた。一方、この時点でも、DCFH-DAの蛍光強度は、照射群に有意に高く、細胞周期関連遺伝子であるCnd1、Fyn及びPiK3r1の過剰発現がLKS分画でのみ認められるなど、若齢期にうけた単回全身照射の影響の遺残が認められた。更にBrdUrdを2ないし6週間飲水投与してLKS分画の細胞動態を解析したところ、BrdUrdの標識率は、照射4週目以降21ヶ月齢までの計測した全ての時点において照射群で高値だった。一方、倍加時間を反映すると考えられる2週間の標識率に対する6週間の標識率の増加率は、照射群で低値を示した。この値は非照射群の21ヶ月齢の値に相当し、観察期間中、一定の値で推移した。

照射による遷延効果は加齢変化を促進することが示唆されており、ここで得られた結果もこれに符合するものと考えられた。更に、遷延効果の実態として無効造血の亢進が想定され、これがいわゆる白血病発症の母地を形成しているものと解釈される。尚、このような状況を作り出す背景として想定される所謂ニッチの関与については、経過中に明らかとなったCx32の重要性や、新たな亜分画の発見などがあったものの、いずれも予備的な検討に留まり、結論を得るには至らなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

Hirabayashi Y, Tsuboi I, Nakachi K, Kusunoki Y, Inoue T: Experimentally induced, synergistic late effects of a single dose of radiation and aging: significance in LKS fraction as compared with mature

blood cells. J Appl Toxicol.2015; 35: 230-240 査読あり
10.1002/jat.3088

Hirabayashi Y: Radiation-induced, cell cycle-related gene expression in aging hematopoietic stem cells: enigma of their recovery. Annals of the New York Academy of Sciences.2014; 1310: 69-73 査読あり
10.1111/nyas.12401

Tsuboi I, Harada T, Hirabayashi Y, Kanno J, Inoue T, Aizawa S: Age-related decline of mast cell regeneration in senescence-accelerated mice (SAMP1) after chemical myeloablation due to senescent stromal cell impairment. Exp Biol Med (Maywood). 2012; 237: 1289-1297 査読あり
10.1258/ebm.2012.012158

Aisaki K, Tsuboi I, Harada T, Oshima H, Yamashita A, Hirabayashi Y, Kanno J, Inoue T, Aizawa S: Neopterin, inflammation-associated product, prolongs erythropoiesis suppression in aged SAMP1 mice due to senescent stromal-cell impairment. Exp Biol Med (Maywood), 2012; 237, 279-286 査読あり
10.1258/ebm.2011.011303

〔学会発表〕(計 34 件)

Hirabayashi Y: Apoptosis-related gene-expression-profiling of hematopoietic stem/progenitor cells after radiation exposure. The Bone Marrow Niche, Stem Cells, and Leukemia: Impact of Drugs, Chemicals, and the Environment (2013.5.29) [New York (USA)] (招聘講演)

平林容子: 放射線障害の造血に対する遷延性効果とその加齢影響: 遺伝子発現プロファイルに見られる特徴. 第29回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会シンポジウム: 老化と酸化ストレス、そして、再生へ “体性・組織幹細胞と再生” (2014.7.6) [東京都健康長寿医療センター(東京)] (招聘講演)

Hirabayashi Y, Tsuboi I, Yoon BI, Kanno J, Trosko JE, Inoue T: Role of Connexin 32 in Hematopoiesis: maintaining quiescence of hematopoietic stem cells and their proliferation. 55th ASH Annual Meeting and Exposition (2013.12.11) [New Orleans (USA)]

平林容子, 尹 秉一, 五十嵐勝秀, 菅野純: ベンゼン誘発白血病頻度の異なる C57BL/6 と C3H/He のベンゼン暴露後の骨髄細胞による発現遺伝子の系統差. 第71回日本癌学会学術総会 English Oral

Session, Proliferation and differentiation of cancer cells (2) (2012.9.20) [ロイトン札幌(札幌)]

平林容子, 李 光勲, 五十嵐勝秀, 小川幸男, 菅野 純, 淀井淳司, 井上 達: 放射線やベンゼン曝露後のマウス骨髄に見られる酸化的障害性遺伝子発現マーカープロファイリングの比較探索. 第101回日本病理学会総会 一般口演「造血器3」(2012.4.28) [京王プラザホテル(東京)]

〔図書〕(計 2 件)

Hirabayashi Y, Inoue T: “Toxicology and Epigenetics”, Prediction of epigenetic and stochastic gene expression profiles of late effects after radiation exposure, ed., Sahu SC, John Wiley & Sons, Ltd., Hoboken, NJ, pp. 475-510 (2012)

平林容子, 井上達: “疾患モデルの作成と利用 がん” 第5章 造血系 第2節 誘発モデル 第3項 化学発がんモデル, 中村卓郎編集, (株)エル・アイ・シー, 東京, pp. 445-459 (2012)

〔産業財産権〕
該当しない

〔その他〕
該当しない

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
平林 容子 (HIRABAYASHI, Yoko)
国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター毒性部・室長
研究者番号: 30291115