

平成26年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価用〕

◆記入に当たっては、「平成26年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成26年4月24日現在

研究代表者 氏名	須田 年生	所属研究機関・ 部局・職 (研究期間終了時)	慶應義塾大学・医学部・教授
研究課題名	造血幹細胞ニッチと細胞分裂制御		
課題番号	16002011		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 須田 年生（慶應義塾大学・医学部・教授） 研究分担者 新井 文用（慶應義塾大学・医学部・講師） 研究分担者 田久保圭誉（慶應義塾大学・医学部・助教） 研究分担者 永松 剛（慶應義塾大学・医学部・助教） 研究分担者 吉原 宏樹（慶應義塾大学・医学部・助教）		

【補助金交付額】

年度	直接経費
平成16年度	70,400 千円
平成17年度	84,400 千円
平成18年度	80,400 千円
平成19年度	80,400 千円
平成20年度	70,400 千円
総計	386,000 千円

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)~(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

1. 幹細胞ニッチの分子基盤解析

① 静止期造血幹細胞マーカーの同定

静止期幹細胞 (LSK-side-population (SP)) と活性化造血幹細胞 (LSK-non-SP) を用いたマイクロアレイ解析により、静止期造血幹細胞幹細胞に Tie2、Mpl、N-cadherin などが高発現していることを見いだした。また、Tie2 結合因子 Angiopoietin-1 (Ang-1)、Mpl 結合因子 Thrombopoietin (THPO) が骨芽細胞から産生されることを明らかにした。Tie2/Ang-1 や Mpl/THPO シグナルは細胞接着の亢進、c-Myc や細胞周期制御因子の発現を制御により、定常状態での造血幹細胞の静止期維持に重要な働きをしていることがわかった。また、Mpl 中和抗体投与による Mpl/THPO のシグナルの抑制により、幹細胞と骨芽細胞ニッチの相互作用が阻害され、放射線照射によらない幹細胞移植が成立した。

特別推進研究終了後、長期骨髄再構築能をもつ造血幹細胞の中でも Mpl⁺分画で cyclin dependent kinase inhibitor の1つである p57^{Kip2} が特異的に発現されることを見いだした。造血幹細胞の静止状態の制御における p57^{Kip2} の機能について解析を進め、本分子が p27^{Kip1} と協調して Hsc70 により核内に移動し、幹細胞の静止期を維持していることを発見し発表した (Zou P et al, *Cell Stem Cell* 9: 247-261, 2011)。

② 幹細胞ニッチ細胞の同定と機能解析

マウス骨髄の内骨膜領域から分離した細胞は間葉系前駆細胞、骨芽細胞前駆細胞、成熟骨芽細胞に分かれ、それぞれの分画についての遺伝子発現解析の結果、サイトカインの発現は間葉系前駆細胞分画で高く、接着分子は成熟骨芽細胞に高発現していることを見いだした。この結果から、骨芽細胞性ニッチでは、単一のニッチ細胞が機能するのではなく、複数の細胞が複合体を構成し、造血幹細胞制御に関わっていることを提唱した。特別推進研究終了後、間葉系細胞において Single cell の遺伝子解析を行い、多能性幹細胞関連遺伝子である nanog, Oct-3/4 など発現する細胞が存在することを見出した。現在、この細胞が間葉系幹細胞 (MSC) であるか否かを明らかにしようとしている (論文準備中)。

2. 幹細胞分裂の解析

LSK-CD34-造血幹細胞を培養し、1個の幹細胞から分裂した2個の娘細胞について、Numb と Tie2 の発現を免疫染色で検討したところ、Numb と Tie2 が2個の娘細胞で不均等に分配されることがわかった。

特別推進研究終了後、幹細胞の均等、不均等分裂の解析を精力的に進めている。造血幹細胞を高度に純化し、1個の幹細胞に由来する一対の娘細胞の遺伝子発現を解析し、自己複製分裂および分化分裂があること、Ang-1 などのニッチ因子が自己複製分裂を支持することを発見している。幹細胞分裂に関する究極のアプローチとして、本成果の論文発表の準備を進めている。

3. 幹細胞の代謝的特性

我々は世界に先駆けて、造血幹細胞機能における活性酸素 (ROS) の関与を明らかにすることができた。幹細胞老化は、早老を示す ATM や FOXO3a 変異マウスなどにおいて確認され、ヒトの骨髄機能不全を説明する機構として注目されている。すなわち、造血幹細胞は ROS により、静止期性を失い分化し、最終的には老化に至ることを示した。

特別推進研究終了後、低酸素性ニッチに存在する幹細胞の代謝的特性についてメタボローム解析を行った。その結果、幹細胞は、酸化的リン酸化ではなく、解糖系によりエネルギーを得ていること、その代謝調節に低酸素応答分子である HIF-1 α が関与していることを明らかにした。また、これに引き続いて、ピルビン酸脱水素酵素 (PDK) の作用を抑えることにより、幹細胞が維持されることを示した (Takubo K et al, *Cell Stem Cell* 2010& 2013)

4. 白血病幹細胞に関する研究

本特別推進研究の終了後、新学術領域研究で、癌幹細胞の研究を開始した。すなわち、ニッチによる幹細胞の静止期維持の重要性は正常幹細胞のみならず、白血病幹細胞においても適用されるという結論に至っている。我々は、マウス慢性骨髄性白血病において、CD25 陽性細胞が白血病幹細胞的性質を有し、正常の造血幹細胞より、さらに低酸素性が強いことを発見した。この研究はニッチ操作をターゲットとした新しい新規治療法の可能性を提唱するものと考えられる (Kobayashi-I C et al, *Blood*, 2014)。

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

主な発表論文

- 1 Kubota Y, Takubo K, Shimizu T, Ohno H, Kishi K, Shibuya M, Saya H, Suda T: M-CSF inhibition selectively targets pathological angiogenesis and lymphangiogenesis. *J Exp Med* 206: 1089-1102, 2009
- 2 Sato T, Onai N, Yoshihara H, Arai F, Suda T, Ohteki T: Interferon regulatory factor-2 protects quiescent hematopoietic stem cells from type1 interferon-dependent exhaustion. *Nat Med* 15: 696-700, 2009
- 3 Hosokawa K, Arai F, Yoshihara H, Iwasaki H, Hembree M, Yin T, Nakamura Y, Gomei Y, Takubo K, Shiama H, Matsuoka S, Li L, Suda T: Cadherin-based adhesion is a potential target for niche manipulation to protect hematopoietic stem cells in adult bone marrow. *Cell Stem Cell* 6: 194-198, 2010
- 4 Nakamura Y, Arai F, Iwasaki H, Hosokawa K, Kobayashi I, Gomei Y, Matsumoto Y, Yoshihara H, Suda T: Isolation and characterization of endosteal niche cell populations that regulate hematopoietic stem cells. *Blood* 116: 1422-1432, 2010
- 5 Takubo K, Goda N, Yamada W, Iriuchishima H, Ikeda E, Kubota Y, Shima H, Johnson RS., Hirao A, Suematsu M, Suda T: Regulation of the HIF-1alpha level is essential for hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* 7:391-402, 2010
- 6 Nakada S, Tai I, Panier S, Al-Hakim A, Iemura Si, Juang YC, O'Donnell L, Kumakubo A, Munro M, Sicheri F, Gingras A-C, Natsume T, Suda T, Durocher D: Non-canonical inhibition of DNA damage-dependent ubiquitination by OTUB1. *Nature* 466: 941-946, 2010
- 7 Zou P, Yoshihara H, Hosokawa K, Tai I, Shinmyouzu K, Tsukahara F, Maru Y, Nakayama K, Nakayama KI, Suda T: p57(Kip2) and p27(Kip1) cooperate to maintain hematopoietic stem cell quiescence through interactions with Hsc70. *Cell Stem Cell* 9: 247-261, 2011
- 8 Takubo K, Nagamatsu G, Kobayashi CI, Nakamura-Ishizu A, Kobayashi H, Ikeda E, Goda N, Rahimi Y, Johnson RS, Soga T, Hirao A, Suematsu M, Suda T: Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* 12: 49-61, 2013
- 9 Kobayashi CI, Takubo K, Kobayashi H, Nakamura-Ishizu A, Honda H, Kataoka K, Kumano K, Akiyama H, Sudo T, Kurokawa M, Suda T: The IL-2/CD25 axis maintains distinct subsets of chronic myeloid leukemia-initiating cells. *Blood* 123: 2540-2549, 2014
- 10 Suda T, Takubo K, Semenza GL: Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. *Cell Stem Cell* 9: 298-310, 2011

主な海外招待講演

- 1 Symposium on Molecular Mechanisms of Adult Stem Cell Aging, May 22-24 2009 Reisenburg (Germany), "Quiescent stem cells in the niche."
- 2 Keystone Symposia, Hypoxia: Molecular Mechanisms of Oxygen Sensing and Response Pathways, Jan 19-24 2010 Keystone (USA), "Hematopoietic stem cell in hypoxic niche."
- 3 Keystone Symposia, Stem Cell Differentiation and Dedifferentiation, Feb 15-20 2010 Keystone (USA), "Hematopoietic stem cell and niche."
- 4 The 18th Wilsede Meeting, Modern Trends in Human Leukemia and Cancer, June 19-23 2010 Luenenburg (Germany), "Hematopoietic stem cells in hypoxic niche."
- 5 Gordon Research Conferences on Stem Cells & Cancer, Feb 20-25 2011 Ventura (USA), "Quiescence of stem cells in the hypoxic niche."
- 6 The 11th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, May 18-21 2011 Edinburgh (UK), "Normal haematopoietic stem cells and the stem cell niche."
- 7 ISEH 40th Annual Scientific Meeting, Aug 25-28 2011 Vancouver (Canada), "Regulation of quiescent hematopoietic stem cells."
- 8 Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, The life of a Stem Cell: From Birth to Death, Mar 11-16 2012 Olympic Valley (USA), "Hematopoietic stem cell metabolism."
- 9 Nobel Conference "Hematopoietic Stem Cells: From Basic to Regenerative Medicine", June 18-20 2012 Stockholm (Sweden), "Regulation of hematopoietic stem cells."
- 10 Keystone Symposia conference 2014: Sensing and Signaling of Hypoxia: Interfaces with Biology and Medicine, Jan 7-13, 2014, Breckenridge, Colorado, USA, "Hematopoietic stem cells in the hypoxic niche."

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

新学術領域研究 平成 22-26 年度 研究代表者：須田年生 総額 131,900 千円（5 年間）
「ニッチによるがん幹細胞制御機構の解析」

（平成 22 年度の基盤研究(S)申請にあたっては、いったん採択されたが、当時、上記新学術領域との重複が認められなかったため、辞退した。）

基盤研究(A) 平成 23-25 年度 研究代表者：須田年生 総額 37,000 千円（3 年間）
「造血および白血病幹細胞ニッチの分子機構とその制御」

(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

1. 幹細胞ニッチの分子基盤

間葉系細胞をシングルセル遺伝子解析法により検討したところ、多能性幹細胞関連遺伝子を発現する細胞群を見出した。ES 細胞の遺伝子発現パターンとは異なり、現在、この MSC と考えられる細胞を分取するための表面分子マーカー、その分化能について検討している。さらに、最近我々は、間葉系細胞以外に、造血幹細胞の子孫細胞である巨核球が、幹細胞と近接し、THPO、C 型レクチン CLEC2 を介して、幹細胞を制御することを見出した（論文投稿中）。これは幹細胞の静止期性の Feedback を考える点で極めて興味深い。

2. 幹細胞分裂の解析

幹細胞が、いかにして幹細胞を維持しているのか？ 幹細胞が幹細胞を生むという自己複製分裂の本体は何か？ という問いは、幹細胞研究の中心テーマであり、特別推進研究後に、シングルセルを用いた Paired daughter cell の遺伝子発現解析によりアプローチすることができるようになった。これら大量のデータを learning machine support 法などの数理的方法を導入して解析している。これにより、幹細胞性を維持するのに必須の遺伝子群あるいは自己複製分裂にかかわる分子が明らかになると考えている。さらには、ニッチ分子、Scaffold などの外的因子が幹細胞分裂にいかなる影響を与えるかを解析することができる。

3. 幹細胞の代謝的特性

我々は世界に先駆けて、造血幹細胞のメタボローム解析を行い、解糖系代謝の重要性を指摘した。その後、ピルビン酸脱水素酵素（PDK）を低分子化合物で制御することにより造血幹細胞の未分化性を維持できることを明らかにした。本成果は、がん（幹）細胞においてピルビン酸キナーゼ（PKM2）が高く、解糖系代謝が亢進していることと類似している。さらに、分化細胞のリプログラミングを誘導する Let7/Lin28 や GRP78 が、解糖系亢進作用をもっていることを考えると、解糖系代謝と幹細胞性の関連が示唆され、その因果律の解明が、次の研究課題となっている。

4. 白血病幹細胞に関する研究

本特別推進研究の終了後、新学術領域研究で、癌幹細胞の研究に参画している。ニッチによる幹細胞の静止期維持の重要性は正常幹細胞のみならず、白血病幹細胞においても適用される。我々は、マウス骨髄腫モデルにおいて、骨芽細胞・破骨細胞との相互作用の重要性及び骨髄腫幹細胞の存在を捉えた(Iriuchishima H et al, PLoS One, 2012)。マウス慢性骨髄性白血病モデルにおいて、CD25 陽性細胞が白血病幹細胞的性質を有し、正常の造血幹細胞より、さらに低酸素性が強いことを発見した。この研究はニッチ操作をターゲットとした新しい新規治療法の可能性を提唱するものと考えられる (Kobayashi-I C et al, Blood, 2014)。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

1. 造血幹細胞ニッチ

造血幹細胞を支持する微小環境は、2003 - 4年から、細胞、およびそれに由来するニッチ因子の両面にわたって研究が進んでおり、幹細胞研究の中心課題の一つである。前者は、骨芽細胞、間葉系（幹）細胞、血管内皮細胞さらには神経細胞からなり、後者としては、SDF, Ang-1, THPO, Kit ligandなどのサイトカイン、N-カドヘリン、オステオポンチン、インテグリンなどの接着分子の関与が注目されている。我々の研究はその先駆けとなり、国際的にも本領域を牽引していると自負している。今後、さらに、これらの分子が幹細胞支持においていかに必要不可欠かを1分子ごとに明らかにすると同時に、ニッチ再構成実験などにより、必要条件を検討する。

2. 幹細胞静止期性の重要性

本特別推進研究によって、幹細胞の静止期性が、幹細胞機能発現に重要であることを示すことができた。反対に、活性酸素（ROS）や転写因子 c-myc は静止期からの脱出に関与することを明らかにした。これら一連の研究成果を中心に、*Development* 誌に総説（Editor からの依頼）をまとめることができ（in press, 2014）、幹細胞生物学のみならず、発生生物学分野でも細胞周期の静止期の重要性が注目されていることを知った。本概念はがん幹細胞の抗がん剤抵抗性を考えるときにもきわめて重要で、最近がん幹細胞をいかに静止期から脱出させて治療するかが議論され始めている。さらに、本概念は後述する酸化ストレスの研究と相まって、老化（Ageing）の優れた研究領域とされ始めた。

3. 酸化ストレス、および低酸素性ニッチにおける幹細胞

本特別推進研究によって、酸化ストレス（ROS）が、幹細胞静止期性を誘導することを見出し、大きなインパクトを与えることができたと考えられる。本研究の波及効果は、以下の2点に分けて考えられる。

- ① 幹細胞においては ROS の Scavenger 系が発達していると同時に、TCA サイクルより、むしろ解糖系謝によってエネルギーを獲得していることをメタボローム解析によって示した。本研究は幹細胞におけるメタボローム研究の先駆けとなり、2-3年前より多数の論文が発表されるようになり、がん幹細胞との異同も代謝学的に検討され始めた。我々は、幹細胞代謝について、2編の総説をまとめることができた(*Cell Stem Cell* 2012, *Nature Review Cell Biology* 2014)
- ② これに対応して、低酸素性ニッチにおける HIFs 転写因子の重要性が注目されるようになった。2-2に示す如く、Hypoxia の国際会議に招待されることも多く、HIF のシグナル、その制御がいかに重要か認識されるようになった。

4. 白血病幹細胞に関する研究

本特別推進研究の終了後、新学術領域研究で、癌幹細胞の研究に参画している。ニッチによる幹細胞の静止期維持の重要性は正常幹細胞のみならず、白血病幹細胞においても適用される。マウス慢性骨髄性白血病モデルにおいて、CD25 陽性細胞が白血病幹細胞的性質を有し、正常の造血幹細胞より、さらに低酸素性が強いことを発見した。この研究はニッチ操作をターゲットとした新しい新規治療法の可能性を提唱するものと考えられる (Kobayashi-I C et al, *Blood*, 2014)。今後、本分野の研究はさらに加速すると考えられる。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Tie2/Angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. <i>Cell</i> , 118: 149-161, 2004	造血幹細胞に発現される Tie2 受容体と骨芽細胞に発現されるアンジオポエチン1によって、幹細胞の静止期が維持されることを示した。	857
2	Regulation of oxidative stress by ATM is required for self-renewal of haematopoietic stem cells. <i>Nature</i> , 431: 997-1002, 2004	ATM ノックアウトマウスにおいて、酸化ストレスが造血幹細胞の自己複製能を低下させることを示した。	462
3	Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells. <i>Nature Med</i> , 12: 446-451, 2006	p38 MAPK を介する酸化ストレスが、造血幹細胞の老化に関与することを連続骨髄移植などにより明らかにした。	427
4	Foxo3a is essential for maintenance of the hematopoietic stem cell pool. <i>Cell Stem Cell</i> , 1: 101-112, 2007	核内因子 Foxo3a が、造血幹細胞内の活性酸素を低下させて、幹細胞の維持に作用することを、Foxo3a ノックアウトマウスを用いて明らかにした。	272
5	DC-STAMP is essential for cell-cell fusion in osteoclasts and foreign body giant cells. <i>J Exp Med</i> 203: 345-351, 2005	細胞表面分子 DC-STAMP が破骨細胞や巨細胞が融合するのに関与することをノックアウトマウスを用いて示した。	245
6	Thrombopoietin/Mpl signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche. <i>Cell Stem Cell</i> , 1:685-97, 2007	間葉系細胞の発現するトロンボポエチンと幹細胞に発現する受容体 mpl が、幹細胞の静止期性に関与すること、mpl を抑制することにより、空ニッチが生じることを明らかにし、新たな骨髄移植のコンディショニングを提案した。	199
7	Fbxw7 acts as a critical fail-safe against premature loss of hematopoietic stem cells and development of T-ALL. <i>Genes Dev</i> , 22: 986-91, 2008	ユビキチンリガーゼである Fbxw7 が造血幹細胞で欠失すると、myc、notch タンパクが増加し、T細胞型白血病が起きることを示した。	67
8	Stem cell defects in ATM-deficient undifferentiated spermatogonia through DNA damage-induced cell cycle arrest. <i>Cell Stem Cell</i> , 2: 170-82, 2008	生殖（静止）幹細胞においては、ATM-ROS 制御が破たんすると、造血幹細胞に老化シグナルが作動するのは異なり、アポトーシスシグナルが入ることを示した。	46
9	Reactive oxygen species induce chondrocyte hypertrophy in endochondral ossification. <i>J Exp Med</i> , 204: 1613-23, 2007	増殖性軟骨細胞が、増殖を止めて肥大軟骨に分化するとき、活性酸素が関与することを ATM ノックアウトマウスを用いて明らかにした。	40
10	FoxO3a regulates hematopoietic homeostasis through a negative feedback pathway in conditions of stress or aging. <i>Blood</i> , 112:4485-93, 2008	FoxO3 のノックアウトマウスでは、抗がん剤投与後、白血球数のリバウンドがあることを認め、白血球数の恒常性維持に Negative feedback が重要であることを示した。	22

【研究期間終了後に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Regulation of the HIF-1alpha level is essential for hematopoietic stem cells. <i>Cell Stem Cell</i> 7: 391-402, 2010	造血幹細胞は、骨髄低酸素性ニッチにあって、HIF 1 α の制御を受けることを、HIF 1 α や VHL ノックアウトマウスの造血系を解析することによって明らかにした。	156
2	Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells. <i>Cell Stem Cell</i> 12: 49-61, 2013	造血幹細胞の代謝において解糖系の亢進があることを、ことに Pdk の作用について注目して報告した。本酵素類似作用のある低分子化合物で幹細胞機能を維持することを示した。	145
3	M-CSF inhibition selectively targets pathological angiogenesis and lymphangiogenesis. <i>J Exp Med</i> 206: 1089-1102, 2009	骨肉腫細胞移植の系において、宿主の M-CSF を抑制するとマクロファージの機能が抑えられ、血管およびリンパ管の形成が抑制され、転移率が低下することを示した。	97
4	Interferon regulatory factor-2 protects quiescent hematopoietic stem cells from type1 interferon-dependent exhaustion. <i>Nat Med</i> 15: 696-700, 2009	インターフェロン α によって静止期造血幹細胞が細胞周期に入ることを IRF2 ノックアウトマウスを使って示した。炎症における幹細胞の消耗についての端緒となる論文となった。	92
5	Non-canonical inhibition of DNA damage-dependent ubiquitination by OTUB1. <i>Nature</i> 466: 941-946, 2010	2 重鎖 DNA 切断部位に作用するユビキチンに拮抗する酵素 (deubiquitylating enzyme) として OTUB1 を同定した。長命の幹細胞においては DNA 損傷に対する応答、シグナルが注目される。	92
6	Isolation and characterization of endosteal niche cell populations that regulate hematopoietic stem cells. <i>Blood</i> 116: 1422-1432, 2010	骨髄に存在する間葉系細胞の遺伝子発現を網羅的に検索し、種々のサイトカインや接着分子によって幹細胞が支持されているという、「造血ニッチ複合体」のモデルを提唱した。	52
7	p57(Kip2) and p27(Kip1) cooperate to maintain hematopoietic stem cell quiescence through interactions with Hsc70. <i>Cell Stem Cell</i> 9: 247-261, 2011	CDK インヒビターである p57 が Hsc70 によって核内移行し、造血幹細胞の静止期性を制御することを明らかにした。	50
8	Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. <i>Cell Stem Cell</i> 9: 298-310, 2011	造血幹細胞の静止期性、増殖分化について、メタボロームを中心とする代謝学的見地から俯瞰した。	38
9	Cadherin-based adhesion is a potential target for niche manipulation to protect hematopoietic stem cells in adult bone marrow. <i>Cell Stem Cell</i> 6: 194-198, 2010	造血幹細胞およびニッチに発現する N-カドヘリンがその接着を介して幹細胞の静止期性に関与すること、また活性酸素のよってその発現が低下することを示した。	32
10	Metabolic requirements for the maintenance of self-renewing stem cells. <i>Nat Rev Mol Cell Biol</i> 15: 243-256, 2014	自己複製をもつ造血幹細胞の代謝学的特徴を糖代謝、脂質代謝、ミトコンドリア機能の面から俯瞰し、近年の研究を総括した。	0

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

実用化

抗がん剤の効果増強剤

公開日 2013-12-12
 発明者 須田年生 他5名
 出願人 学校法人慶應義塾、インフォコム株式会社、独立行政法人産業技術総合研究所
 出願番号 特願 2012-127405
 出願日 2012-06-04
 公開番号 特開 2013-249298

受賞

2012年10月 第1回日本血液学会賞
 2013年2月 The 7th Mystery of Life Award, The Seoul Archdiocesan Committee for Life
 2014年8月 Donald Metcalf Award, ISEH 43rd Annual Scientific Meeting (内定)

市民公開講座

iPSの市民公開講座などにおいて、iPS臨床応用に向けての課題について、幹細胞生物学の見地から議論した。

新聞や雑誌での市民向けの発表

2013年3月16日放送：NHK「かんさい熱視線」- がん治療が変わる 知られざる“がん幹細胞”の脅威 -
 2013年9月16日放送：NHK「サイエンスZERO」-がん幹細胞 最新攻略法

研究成果の新聞発表

「幹細胞のいま」 読売新聞 2006 9. 4 2007 3. 5

Tie2/Angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell*, 118: 149-161, 2004

「がん転移を防ぐ新手法」日本経済新聞 2009

M-CSF inhibition selectively targets pathological angiogenesis and lymphangiogenesis. *J Exp Med* 206: 1089-1102, 2009

「癌幹細胞リプログラミング法による抗がん剤の開発」

毎日新聞 2013 8. 17、読売新聞 2013 8. 25、神奈川新聞 (2013 10. 31) その他

Identification of drug candidate against prostate cancer from the aspect of somatic cell reprogramming. *Cancer Sci.* 104(8):1017-26, 2013

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）**(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）**

造血幹細胞のニッチの解析は、幹細胞の自己複製という本質に迫る研究で多様なアプローチを必要とする。この中心課題に多数の若手研究者が参加し、本研究室終了後（2015年3月）も下記のごとく、それぞれの地で研究が継続されるのは、本特別推進研究の波及効果と考えることができる。

九州大学大学院医学研究院 教授（1）

横浜市立大学医学部 教授（1）

慶應義塾大学医学部 准教授（2）

慶應義塾大学医学部 講師（1）

九州大学大学院医学研究員 助教（2）

国立感染症研究所 室長（1）

国立国際医療研究センター研究所 部長（1）