

平成25年度(基盤研究(S))研究概要(採択時)

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学)



研究課題名 幹細胞維持分子の機能解析と全身の幹細胞の可視化を目指した総合的研究

九州大学・生体防御医学研究所・教授
なかやま けいいち
中山 敬一

研究分野: 医歯薬学

キーワード: 細胞増殖・細胞死

【研究の背景・目的】

骨髄・神経・腸管等の組織以外では、幹細胞の純化がほとんど進んでおらず、その性質も明らかではない。幹細胞分画の同定は、その性質の解明に必須であるだけでなく、癌幹細胞の研究の基盤となる。われわれは造血幹細胞の研究から、1) 低増殖、2) 低代謝、3) 低酸化(ストレス)、の三条件が幹細胞の機能維持に必須であることが明らかにした(図1)。

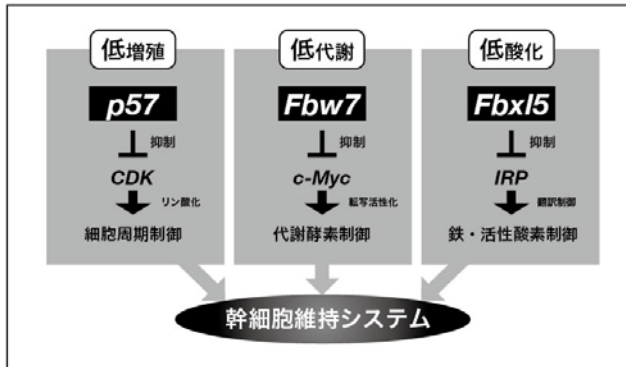


図1 造血幹細胞における3つの必要条件

われわれは造血幹細胞においてこの三条件を媒介する鍵分子 p57、Fbw7、Fbx15 を同定したが、この三分子は全身の組織幹細胞において必須ではないかと推定した。この仮説を証明するために、種々の幹細胞において p57、Fbw7、Fbx15 の発現を解析し、さらにその機能喪失変異体を作成して、この三分子が真の「幹細胞維持分子」であることを実証する。さらに、三分子の発現状態をモニターして未だ明らかではない全身の組織幹細胞を可視化する技術を開発し、その性質を明らかにする。このようにして同定された各組織の幹細胞の性質の理解は、それぞれの組織の再生医療の実現に向けて有用である。

【研究の方法】

種々の組織幹細胞における p57、Fbw7、Fbx15 の詳細な発現パターンを検討する。次にこれらのコンディショナルノックアウトマウスにおける組織幹細胞の細胞周期・代謝・酸化状態を調べ、幹細胞機能が維持されているかどうかを調べる。またプロモーター領域内で遺伝子発現調節に必要なシス領域を同定し、そこに結合するトランス因子を決定すると共に幹細胞機能に与える影響を調べる。また p57、Fbw7、Fbx15 の発現をモニターするようなノックインマウスまたはトランスジェニックマウスを作製し、幹細胞

を可視化するシステムを開発する。同時に系譜追跡できるマウスも作製し、種々の組織における全ての幹細胞を同定する(図2)。

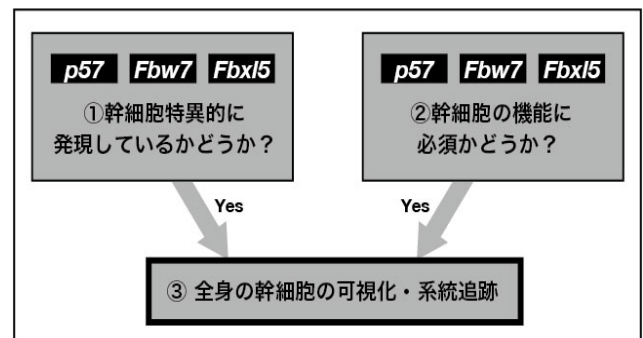


図2 本研究の基本戦略

【期待される成果と意義】

この研究はマウスにおける全ての幹細胞維持システムの解明と幹細胞可視化を目指しているが、それは最終的にヒト幹細胞の維持メカニズムの理解とそれを用いた多くの医療応用の確立へつながることを期待させるものである。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takeishi, S., et al., Nakayama, K. I. (6人中6番目): Ablation of Fbxw7 eliminates leukemia-initiating cells by preventing quiescence. *Cancer Cell*, 23: 347-361 (2013).
- Matsumoto, A., et al., Nakayama, K. I. (8人中8番目): p57 is required for quiescence and maintenance of adult hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*, 9: 262-271 (2011).
- Moroishi, T., et al., Nakayama, K. I. (5人中5番目): The FBXL5-IRP2 axis is integral to control of iron metabolism in vivo. *Cell Metab.*, 14: 339-351 (2011).

【研究期間と研究経費】

平成25年度-29年度
166,500千円

【ホームページ等】

<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/saibou/index.html>
nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp