

令和元年5月28日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05047

研究課題名(和文) 髄外造血ニッチとしての脾臓微小環境構成要素の解明と造血幹細胞増殖法への応用

研究課題名(英文) Research on spleen microenvironment supporting extramedullary hematopoiesis and its application to the expansion of hematopoietic stem cells

研究代表者

後飯塚 僚 (GOITSUKA, RYO)

東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・教授

研究者番号：50301552

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：リポ多糖(LPS)は細菌の構成成分であり、これを投与すると感染症時と同様に髄外造血が生じる。このようなLPS投与による髄外造血モデルを用いて解析した結果、脾臓の間葉系細胞でTlx1(脾臓器官形成に必須の転写因子)の発現上昇と造血制御因子の産生増加がみられ、造血幹細胞が本細胞に近接して局在することが判明した。また、マウスの脾臓間葉系細胞のTlx1を欠損させると、LPSによる造血制御因子の産生亢進ならびに脾臓での造血幹細胞数の増加がみられなくなった。これにより、脾臓におけるTlx1発現細胞ならびに本細胞におけるTlx1の発現上昇が、緊急時造血には必要であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緊急時造血の起こる骨髄以外の組織における造血の制御機構が明らかになったことによって、緊急時には骨髄での造血因子の産生は抑制されるのに対して、脾臓では逆に上昇するなど、造血に関わる環境の共通性ならびに特殊性を比較することが可能になった。このことは、基礎医学的には、造血幹・前駆細胞の維持や機能に関わる環境構成要素の共通原理の解明に貢献でき、また、応用医学的には硬組織である骨内腔の骨髄間葉系細胞に比較し、容易に採取可能な脾臓間葉系細胞を用いた造血幹細胞培養系の構築への応用も期待できる。

研究成果の概要(英文)：The spleen is a major site for extramedullary hematopoiesis (EMH); however, the niche for EMH in the spleen remain poorly understood compared to the growing understanding of the BM niche at the steady-state as well as in emergency hematopoiesis. In the present study, we demonstrate that mesenchymal progenitor-like cells expressing Tlx1, an essential transcription factor for spleen organogenesis are a major source of HSPC niche factors. Consistently, overexpression of Tlx1 induces EMH, which is associated with mobilization of HSPC into the circulation and their recruitment into the spleen. The alterations in the splenic microenvironment induced by Tlx1 overexpression phenocopy lipopolysaccharide (LPS)-induced EMH, and the conditional loss of Tlx1 abolished LPS-induced splenic EMH. These findings indicate that activation of Tlx1 expression in the postnatal splenic mesenchymal cells is critical for the development of splenic EMH.

研究分野：統合動物科学

キーワード：造血 微小環境 転写因子 発生 再生 脾臓

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

成体においては骨髄に存在する造血幹細胞から様々な成熟した血液細胞が分化・産生されることで造血システムの恒常性が維持されている(髄内造血)。一方、感染症、貧血ならびに骨髄での造血に障害が認められる骨髄異形成症候群などで、骨髄以外の組織で代償的・補完的に造血が起こることがあり、それを髄外造血と呼ぶ。髄外造血は特に脾臓や肝臓において認められるが、発生学的には骨髄が形成される以前の発生後期胎仔において胎仔肝臓、脾臓が主な造血の場となっていることから、それらの「場」に元来備わっている造血機能の再活性化と捉えることができる。造血システムの恒常性を維持するためには、造血幹細胞の幹細胞としての機能、すなわち、自己複製能と多分化能を維持する必要があるが、この造血に必須の微小環境が“造血ニッチ”と呼ぶ。骨髄造血においては、「血管性ニッチ」と「骨芽細胞ニッチ」という2つの異なる造血制御微小環境の存在が提唱されている。特に、血管性ニッチでは、血管内皮細胞周囲に存在するレプチン受容体(Leptin R)および血小板由来増殖因子受容体(PDGFR $\alpha$ )を発現する間葉系細胞が主要な構成要素となっており、これら細胞から産生される造血因子である SCF やケモカインである CXCL12 が骨髄における造血幹細胞の生存や局在に必要であることが明らかになっている。脾臓での髄外造血は赤脾髄の間質ならびに特殊な静脈洞である髄洞で起こることが知られており、赤脾髄マクロファージが赤血球産生や循環造血幹細胞の脾臓への係留に関与していることや PDGFR $\beta$ 陽性のストロマ細胞が腫瘍に伴う赤血球産生に関与していることが報告されているが、骨髄造血ニッチの構成要素が精力的に研究されているのに比較し、静脈洞を構成する血管内皮細胞や血管周囲の間葉系細胞との関連や機能の詳細については未解明のままである。

### 2. 研究の目的

造血幹細胞の維持に関わる骨髄微小環境(ニッチ)構成要素の研究は、造血系疾患の治療や病態把握に重要であり、再生医療やがん研究においても近年最も注目を集めている領域である。しかしながら、感染症や貧血によって誘発される髄外造血に関与する脾臓の微小環境の構成要素については、非常時における生理学的造血微小環境であるにも関わらず、殆ど研究が行われていない。本研究では脾臓間葉系前駆細胞に特異的に発現し、その過剰発現により脾腫を伴う髄外造血を誘発する転写因子 Tlx1 に焦点をあて、独自に作成した様々な遺伝子改変マウスを用いることにより、生体レベルで Tlx1 発現細胞の除去や Tlx1 遺伝子の欠損を行うことにより、脾臓の髄外造血ニッチの形成・機能における Tlx1 発現細胞の役割を明らかにし、髄外造血ニッチ構成要素を応用した造血幹細胞増殖法の構築を目指す。

### 3. 研究の方法

本研究では、骨髄造血非依存的に脾臓髄外造血を誘導できる Tlx1 過剰発現誘導性の髄外造血モデルと薬剤投与による骨髄誘導性の脾臓髄外造血モデルの両方を用いて、脾臓の髄外造血ニッチの形成・機能における Tlx1 発現細胞ならびに Tlx1 によって転写制御される造血制御因子の役割を Tlx1 発現細胞の除去や Tlx1 遺伝子の欠損を誘導するシステムを応用して解析し、造血幹細胞の機能維持・増殖に必要な微小環境構成要素を明らかにする。さらに、脾臓の髄外造血構成要素である Tlx1 発現細胞を用いた *in vitro*、*ex vivo* の造血幹細胞増殖法の構築に取り組み、髄外造血ニッチの再生医療への応用について検討する。

### 4. 研究成果

(1) 脾臓間葉系細胞による髄外造血の制御：成体においては骨髄に存在する造血幹細胞が様々な血球系細胞へと分化することで、造血系システムの恒常性が維持されており、骨髄異形成症候群、貧血、重度の細菌感染症などで緊急造血が必要な場合にのみ、肝臓や脾臓などの胎仔造血に関与する組織で髄外造血が起こる。骨髄においては造血幹細胞や B-T 前駆細胞の維持や分化を支持する特殊な微小環境(ニッチ)が存在し、それは血管内皮細胞、骨芽細胞ならびに間葉系ストローマ細胞などから構成されていることが近年明らかになってきている。一方、髄外造血の場となる脾臓や肝臓の造血ニッチに関する研究は少なく、髄外造血に関与するニッチを構成する細胞の性状や骨髄造血ニッチとの機能的な差異については未解明な点が多く残されている。そこで、本研究では、脾臓の器官形成に必須の転写因子である Tlx1 に焦点をあて、成体脾臓における Tlx1 発現細胞の表面抗原、間葉由来する3種類の細胞系列(脂肪、骨および軟骨)への分化能、造血ニッチとしての機能について解析を行った。まず、Tlx1 遺伝子座にタモキシフェン誘導的組換え酵素である CreER および蛍光タンパクである Venus をコードする遺伝子をノックインした *Tlx1<sup>CreER-Venu</sup>* マウス脾臓の Venus 陽性細胞の表面抗原の発現について解析した結果、Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)、CD105<sup>+</sup>、Sca-1<sup>low</sup> の間葉系細胞であり、骨髄間葉系ストローマ細胞と類似した表面マーカーを発現することが判明した。そこで、本細胞の *in vitro* での間葉由来3系統の細胞への分化能を、骨髄 PDGFR<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup> の間葉系ストローマ細胞である P $\alpha$ S 細胞を対照として検討したところ、P $\alpha$ S 細胞に比べると弱いながらも、脂肪細胞、骨芽細胞ならびに軟骨芽細胞への分化能を示し、脾臓 Tlx1 発現細胞は間葉系ストローマ細胞の性状ならびに機能を有する細胞であることが明らかになった。次に、造血ニッチとの関連

を明らかにするために、造血制御因子の遺伝子発現について解析した結果、Tlx1 発現細胞は造血幹細胞の局在ならびに維持に関与する CXCL12 および Stem cell factor (SCF) を Tlx1 非発現間葉系細胞の約 10 倍および 5 倍発現しており、骨髄造血ニッチを構成する間葉系細胞であるレプチン受容体発現細胞や CXCL12-abundant reticular (CAR) 細胞と類似した造血制御因子の発現様式を示すことが明らかになった。そこで、Tlx1 発現細胞が脾臓における造血ニッチとして機能している可能性について、Tlx1 発現細胞にタモキシフェン誘導的に Tlx1 を過剰発現可能なマウス (*Tlx1<sup>CreER-Venus</sup>; Rosa26-CAG-Tlx1*) を作製して生体レベルで検討した。タモキシフェン投与 48 時間後の Tlx1 発現細胞におけるトランスジーン発現は内在性 Tlx1 の約 15 倍であり、それと同時に、CXCL12, SCF ならびに赤血球造血に関与する Bmp4 遺伝子の発現上昇が認められた。さらに、タモキシフェン投与 4 週後の血球系細胞の変化について解析した結果、骨髄、末梢血における変化は認められなかったが、脾臓において原赤芽球ならびに塩基性赤芽球の有意な増加を伴う赤血球造血の亢進が観察された。免疫組織学的解析から、Tlx1 の過剰発現に伴い Tlx1 発現細胞は濾胞周囲の赤脾髄領域に集積し、そこに CD71 陽性赤芽球も集積していることが明らかになった。以上の結果から、Tlx1 発現細胞は骨髄造血ニッチを構成する間葉系ストローマ細胞と類似した性状ならびに機能を有する脾臓間葉系ストローマ細胞であり、ストレス造血時の脾臓における髄外造血ニッチ、特に赤血球造血ニッチ、として機能することが示唆された。

(2) 時期・細胞特異的 Tlx1 欠損マウスを用いた脾臓微小環境の解析：生体組織の機能は一般にその組織構造、すなわち、組織における空間的な機能分配とその相互作用によって達成されている。免疫系細胞が情報交換を行う二次リンパ組織である脾臓やリンパ節においても場所と機能はリンクしており、特定の場（微小環境）を構成する細胞要素によって、その場で起こる免疫反応は制御される。造血器官でもある脾臓の構造は、免疫器官であるリンパ節よりもさらに複雑で、脾臓細動脈が流入する辺縁洞ならびにその周囲の辺縁帯を境界として、その内側にリンパ球の局在する白脾髄、これら辺縁帯および白脾髄からなる濾胞構造を包み込むように位置する赤脾髄から構成され、その時空間的な機能分配の制御機構については不明な点が多い。そこで、本研究では、脾臓器官形成に必須の転写因子であり、成体脾臓では濾胞周囲の間葉系前駆細胞に特異的に発現する Tlx1 (T-cell leukemia homeobox1) の時期・細胞特異的欠損マウスを作成し、成体脾臓微小環境の機能・構造連関における Tlx1 の役割について解析を行った。まず、恒常的な Tlx1 欠損では無脾臓症になり、成体脾臓における Tlx1 の機能について解析不能なため、*Tlx1* 遺伝子のエキソン 1 を *loxP* 配列で囲んだ Cre 組換え酵素によって Tlx1 欠損誘導可能なコンディショナルアレル (*Tlx1<sup>fllox</sup>*) を有するマウスを作成した。本マウスを *Tlx1* 遺伝子座に *CreER-Venus* 遺伝子をノックイン・ノックアウトしたアレルを有するマウスと交配し、*Tlx1<sup>CreER-Venus/fllox</sup>* マウスを作製した。本マウスではタモキシフェン非投与時には脾臓器官形成異常は認められず、*Tlx1<sup>fllox</sup>* アレルが野生型アレルと同等の機能を有することが判明したため、*Tlx1<sup>CreER-Venus/+</sup>* マウスをコントロールとして解析に用いた。新生仔期にタモキシフェンを投与することにより Tlx1 欠損を誘導した場合、Venus 陽性の本来なら Tlx1 を発現すべき間葉系細胞における間葉系幹細胞マーカーの発現が顕著に減弱し、*in vitro* における幹細胞機能の指標の一つである colony-forming unit fibroblast (CFU-F) 活性の低下が観察され、Tlx1 は脾臓間葉系細胞における幹細胞性を制御していることが示唆された。また、4 週齢時に Tlx1 欠損を誘導した場合、赤脾髄領域の減少、MAdCAM-1 陽性辺縁帯細胞ならびにその近傍に局在する CD169 陽性メタロフィリックマクロファージの局在異常が認められ、成体脾臓において Tlx1 は辺縁帯ならびに赤脾髄の構造維持に関与していることが示唆された。以上の結果から、Tlx1 は脾臓間葉系前駆細胞の生存・細胞死には関与せず、幹細胞性などの機能を制御することを介して脾臓微小環境の機能・構造連関に関与する可能性が明らかになった。

(3) LPS 誘導性脾臓髄外造血の転写因子による制御機構：グラム陰性細菌感染症では、その内毒素である lipopolysaccharide (LPS) によって脾臓において髄外造血が起こることが知られており、その発症には造血系細胞ではなく、造血微小環境(ニッチ)に発現する Toll-like receptor 4 (TLR4) が関与することが明らかになっている。しかしながら、LPS によって誘発される脾臓造血ニッチの変化や転写制御機構については明らかになっていない。そこで、脾臓造血ニッチを構成する間葉系細胞に特異的に発現し、その過剰発現で髄外造血を誘導する転写因子 Tlx1 に着目し、LPS によって誘発される脾臓髄外造血の脾臓造血ニッチによる制御機構について解析を行った。まず、脾臓赤脾髄に局在する Tlx1 陽性細胞における TLR4 の発現を解析した結果、他の脾臓間葉系細胞と比較し、高発現していることが判明した。そこで、LPS を投与することで髄外造血を誘発したところ、脾臓が認められ、Tlx1 陽性細胞における Tlx1 遺伝子の発現亢進ならびに Tlx1 陽性細胞数の増加が観察された。また、免疫組織学的解析により、Tlx1 の過剰発現で誘導される髄外造血と同様、濾胞周囲への Tlx1 陽性細胞の集積ならびにその近傍への造血幹・前駆局在が認められ、LPS 投与によって TLR4 を発現する Tlx1 陽性細胞が造血幹・前駆細胞ニッチとして、髄外造血の場となっていることが明らかになった。さらに、LPS 誘導性の脾臓髄外造血における Tlx1 欠損の影響について *Tlx1<sup>CreER-Venus/fllox</sup>* マウスを用いて解析した結果、LPS 投与による脾臓微小環境の変化、すなわち、Venus 発現レベルの上昇 (*Tlx1* 遺伝子座の活性化)、Venus 発現細胞の傍濾胞領域への集積ならびに Venus 発現細胞における SCF

および CXCL12 などの造血ニッチ因子の発現上昇、それら全てが Tlx1 欠損によって消失し、脾臓における髄外造血も誘導されなかった。したがって、Tlx1 の過剰発現により髄外造血が誘導されるという現在までの知見と総合すると、脾臓髄外造血は間葉系前駆細胞における Tlx1 の発現亢進によって制御されていることが示唆された。

(4)脾臓造血微小環境による骨髄性白血病の悪性化:骨髄性白血病は造血系の悪性腫瘍であり、その多くは骨髄の造血幹・前駆細胞における染色体転座に伴う HoxA9 や Meis1 などの正常な造血に関わる転写因子の過剰発現に起因することが知られている。一方、近年、骨髄の造血幹・前駆細胞の維持に関与する造血微小環境(ニッチ)の異常が、骨髄性白血病の発症に関与することが報告され、造血系細胞とニッチとの相互作用が骨髄性白血病の発症や悪性化に重要であることが明らかになってきている。しかしながら、骨髄性白血病において頻発する脾臓腫大(脾腫)の病態生理学的意義については明らかになっていない。そこで、脾臓造血ニッチを構成する間葉系細胞に発現し、その過剰発現で髄外造血を誘導する転写因子 Tlx1 に着目し、Tlx1 を高発現した脾臓造血ニッチの骨髄性白血病の発症・悪性化における影響について解析を行った。まず、骨髄造血幹・前駆細胞にレトロウイルスベクターを用いて HoxA9 と Meis1 を発現させ、不死化した骨髄性白血病細胞(H9M1 細胞: Kusabira Orange および EGFP の蛍光で検出可能)を、タモキシフェン投与により Tlx1 を脾臓造血ニッチに過剰発現したマウスならびにコントロールマウスに静脈内投与し、脾臓への生着について検討した結果、骨髄への生着には差がなかったが、脾臓への生着は Tlx1 高発現脾臓ニッチで有意に高かった。また、4 週後の脾臓、骨髄における H9M1 細胞の細胞数も脾臓ニッチに Tlx1 を高発現させると有意に増加した。さらに、脾臓ニッチに Tlx1 を高発現させた場合、早期に末梢血において白血病細胞が検出され、マウスの生存期間も有意に短縮した。以上の結果から、脾臓髄外造血ニッチの異常が骨髄性白血病の悪性化に寄与していることが明らかになった。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 6 件)

1. Oda, A, Ueno, Y., Hosoda, S., Amemiya, Y., Notsu, C., Tezuka, T., Kasahara, T., Nishiyama, N. and Goitsuka, R.: Niche-induced extramedullary hematopoiesis in the spleen is regulated by the transcription factor Tlx1. *Scientific Reports*, 8:8308, (2018) 査読有  
doi: 10.1038/s41598-018-26693-x.
2. Tashiro, Y., Murakami, A., Hara, Y., Shimizu, T., Kubo, M., Goitsuka, R., Kishimoto, K. and Azuma, T.: High-affinity IgM<sup>+</sup> memory B cells are defective in differentiation into IgM antibody-secreting cells by re-stimulation with a T cell-dependent antigen. *Scientific Reports*, 8:14559 (2018) 査読有  
doi: 10.1038/s41598-018-32926-w.
3. Kawai, Y., Oda, A., Kanai, Y., and Goitsuka, R.: Germ cell-intrinsic requirement for the homeodomain transcription factor PKnox1/Prepl in adult spermatogenesis. *PLOS ONE* 13 (1): e0190702. (2018) 査読有  
doi: 10.1371/journal.pone.0190702.
4. Owa, T, Taya S, Miyashita, S, Yamashita, M, Adachi, T, Yamada, K, Yokoyama, M, Aida, S, Nishioka, T, Inoue, Y, Goitsuka, R., Nakamura, T, Inoue, T, Kaibuchi, K and Hoshino, M.: Meis1 coordinates cerebellar granule cell development by regulating Pax6 transcription, BMP signaling and Atoh1 degradation. *J. Neurosci.* 38(5):1277-1294, (2018) 査読有  
doi: 10.1523/JNEUROSCI.1545-17.2017.
5. 小田朗永、後飯塚僚: 成体脾臓における髄外造血ニッチとその構成要素. 「医学のあゆみ」第 264 巻 3 号、258-259、2018 査読無
6. 後飯塚僚: 間葉系ストローマ細胞による造血制御とその応用. 家畜感染症学会誌 第 5 巻 2 号、2016 査読無

[学会発表](計 29 件)

1. Yusuke Amemiya, Chiharu Nishiyama, Akihisa Oda, Takuro Nakamura and Ryo Goitsuka: Abnormality in the splenic microenvironment is involved in the malignant transformation of acute myeloid leukemia. 第 47 回日本免疫学会学術集会, 福岡国際会議場, 福岡, 2018 年 12 月 10-12 日
2. Yuta Ueno, Chiharu Nishiyama, Akihisa Oda, and Ryo Goitsuka: Transcription factor Tlx1 is involved in the postnatal splenic architectural maintenance in a non-cell autonomous manner. 第 47 回日本免疫学会学術集会, 福岡国際会議場, 福岡, 2018 年 12 月 10-12 日
3. Shoko Hosoda, Keiko Fujisaki, Yuta Ueno, Chiharu Nishiyama, Kei Haniuda, Akihisa Oda, Daisuke Kitamura, and Ryo Goitsuka: Transcription factor Tlx1 regulates a niche for innate-like B cells in the spleen. 第 47 回日本免疫学会学術集会, 福岡国際会議場, 福岡, 2018 年 12 月 10-12 日
4. Akihisa Oda, Keiko Fujisaki, Yuta Ueno, Chiharu Nishiyama, and Ryo Goitsuka: The spleen serves as a specific microenvironment that support development of B-1a cells and LAG-3<sup>+</sup> CD138<sup>+</sup> natural regulatory plasma cells. 第 47 回日本免疫学会学術集会, 福岡国際会議場, 福岡, 2018 年 12 月

- 10-12 日
5. Ryo Goitsuka: Wasteland or Wonderland?: the last unmapped organ in the homeostatic maintenance of the body. 2<sup>nd</sup> International Innovation Dialogue on Genome Engineering Animal Models and Biomedical Research Symposium, Dalian Medical University, China, 2018 年 9 月 10-12 日
  6. 小田朗永、雨宮祐輔、後飯塚僚: 骨髄増殖性疾患発症における脾臓微小環境の役割、第 28 回学術集会 Kyoto T cell conference (KTCC)、京都大学芝蘭会館、京都、2018 年 6 月 15-16 日
  7. Ryo Goitsuka: Myeloproliferative diseases triggered by the leukemogenic niche in the spleen. Third International BioMedical Interface Symposium, Okinawa Prefectural Museum & Art Museum, Naha, 2018 年 3 月 10-11 日
  8. Akihisa Oda, Yusuke Amemiya, Shoko Hosoda, and Ryo Goitsuka: Niche-induced myeloproliferative-like disease caused by overexpression of Tlx1 in situ in splenic stromal cells. 第 46 回日本免疫学会学術集会、仙台国際センター、仙台、2017 年 12 月 12-14 日
  9. Yuta Ueno, Shoko Hosoda, Chiharu Nishiyama, Akihisa Oda and Ryo Goitsuka: Two mesenchymal progenitor cell populations in the spleen defined by a novel three-dimensional culture system. 第 46 回日本免疫学会学術集会、仙台国際センター、仙台、2017 年 12 月 12-14 日
  10. Toshiki Tezuka, Minoru Nishimoto, Akihisa Oda and Ryo Goitsuka: Defects in splenic architectural organization by postnatal deletion of the gene encoding a transcription factor Tlx1. 第 46 回日本免疫学会学術集会、仙台国際センター、仙台、2017 年 12 月 12-14 日
  11. Akihisa Oda, Yusuke Amemiya, Shoko Hosoda, Chiharu Nishiyama and Ryo Goitsuka: The spleen is a potential leukemogenic niche accelerating myeloproliferative neoplasms. 第 40 回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、神戸、2017 年 12 月 6-9 日
  12. Toshiki Tezuka, Akihisa Oda and Ryo Goitsuka: Postnatal deletion of a gene encoding a transcription factor Tlx1 in mesenchymal cells causes defects in the formation of white pulp and marginal sinus structures in the spleen. 第 40 回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、神戸、2017 年 12 月 6-9 日
  13. Yuta Ueno, Shoko Hosoda, Chiharu Nishiyama, Akihisa Oda and Ryo Goitsuka: A novel three-dimensional spheroid culture system that maintains mesenchymal progenitor cell populations of the spleen. 第 40 回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、神戸、2017 年 12 月 6-9 日
  14. Tomoo Owa, Shinichiro Taya, Satoshi Miyashita, Tomoki Nishioka, Ryo Goitsuka, Takuro Nakamura, Kozo Kaibuchi and Mikio Hoshino: Role of Meis1 in the cerebellar development. 第 40 回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、神戸、2017 年 12 月 6-9 日
  15. Shingo Koinuma, Riko Nomura, Takuya Kojima, Ryota Negishi, Kohei Takeuchi, Eri Segi-Nishida, Ryo Goitsuka, Teiichi Fruichi, Yoichiro Iwakura, Naoyuki Wada, Naoki Takahashi, Yoshiki Koriyama, Hiroshi Kiyama and Takeshi Nakamura: Rho GTPase TC10, implicated in neuritegenesis through vesicle transport, promotes axon regeneration after PNS injury. 第 40 回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、神戸、2017 年 12 月 6-9 日
  16. 後飯塚僚: 骨髄増殖性疾患発症における脾臓微小環境の役割. 第 160 回日本獣医学会学術集会、鹿児島大学郡元キャンパス、鹿児島、2017 年 9 月 13-15 日
  17. Ryo Goitsuka: The role of transcription factor Tlx1 in converting cell fate of dorsal pancreatic to spleen mesenchymal progenitors. International Symposium on Imaging Frontier 2017, Katsushika Campus, Tokyo University of Science, Tokyo, Japan, 2017 年 7 月 8-9 日
  18. Akihisa Oda, and Ryo Goitsuka: The mesenchymal cells expressing Tlx1 retain a potential to give rise to various types of mature stromal cells in the adult spleen. International Symposium on Imaging Frontier 2017, Katsushika Campus, Tokyo University of Science, Tokyo, Japan, 2017 年 7 月 8-9 日
  19. Yuta Ueno, Akihisa Oda, Toshiki Tezuka, Chiharu Nishiyama and Ryo Goitsuka: Transcription factor Tlx1 marks hematopoietic stem/ progenitor cell niche in the spleen. International Symposium on Imaging Frontier 2017, Katsushika Campus, Tokyo University of Science, Tokyo, Japan, 2017 年 7 月 8-9 日
  20. 小田朗永、野津智尋、後飯塚僚: 脾臓における髄外造血の間葉系ストローマ細胞とマクロファージによる制御. 第 26 回学術集会 Kyoto T cell conference (KTCC)、延暦寺会館、滋賀、2016 年 5 月 20-21 日
  21. 後飯塚僚: 間葉系ストローマ細胞による造血制御とその応用. 第 6 回家畜感染症学会シンポジウム「基礎と臨床を結ぶ」～基礎研究の最前線で活躍する獣医師から学ぶ～、国立科学博物館、東京、2016 年 6 月 3 日
  22. Ryo Goitsuka: Extramedullary hematopoietic niche in the spleen. International Symposium of the Center for Animal Disease Models 2016, “Metabolic Diseases and Aging” Tokyo Garden Place, Tokyo, 2016 年 7 月 16 日
  23. Akihisa Oda, Toru Kasahara, and Ryo Goitsuka: Mesenchymal cells expressing Tlx1 serve as an extramedullary niche in the spleen. International Congress of Immunology 2016, Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia, 2016 年 8 月 21-26 日
  24. 後飯塚僚: 脾臓間葉系細胞による髄外造血の制御. 京都大学ウイルス研究所セミナー・共同

- 利用・共同研究拠点セミナー、京都大学ウイルス研究所、京都、2016年9月28日
25. 大輪智雄、田谷真一郎、宮下聡、西岡朋生、中村卓郎、後飯塚僚、貝淵弘三、星野幹雄：Meis1の小脳顆粒細胞における多段階発生制御。第39回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、神奈川、2016年11月30日-12月2日
  26. Akihisa Oda, Toshiki Tezuka, Toru Kasahara, Yuta Ueno, Chiharu Nishiyama, and Ryo Goitsuka: Interdependent roles of Tlx1-expressing mesenchymal cells and macrophages in extramedullary hematopoiesis in the spleen. 第45回日本免疫学会学術集会、沖縄コンベンションセンター、沖縄、2016年12月5-7日
  27. Toru Kasahara, Akihisa Oda, Toshiki Tezuka and Ryo Goitsuka: The splenic marginal sinus consists of two distinct cell populations expressing MAdCAM-1. 第45回日本免疫学会学術集会、沖縄コンベンションセンター、沖縄、2016年12月5-7日
  28. Toshiki Tezuka, Toru Kasahara, Yuta Ueno, Chiharu Nishiyama, Akihisa Oda and Ryo Goitsuka: Transcription factor Tlx1 regulates the ability of spleen mesenchymal stromal cells to support the survival of hematopoietic progenitor cells *in vitro*. 第45回日本免疫学会学術集会、沖縄コンベンションセンター、沖縄、2016年12月5-7日
  29. 笠原透、後飯塚僚：脾臓微小環境形成における血管構造の役割に関する解析。第2回イメージングフロンティア研究センターシンポジウム、東京理科大学野田キャンパス講義棟、千葉、2016年12月10日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ribs.tus.ac.jp/laboratories/>

## 6. 研究組織

### (1) 連携研究者

連携研究者氏名：田久保 圭誉

ローマ字氏名：(TAKUBO, Keiyo)

所属研究機関名：国立研究開発法人国立国際医療研究センター

部局名：研究所生体恒常性プロジェクト

職名：プロジェクト長

研究者番号(8桁)：50502788

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。