

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 ミトコンドリア代謝制御を介した造血幹細胞の自己複製機構

熊本大学・国際先端医学研究機構・卓越教授 須田 としお 年生

研究課題番号： 18H05284 研究者番号： 60118453

キーワード： 造血幹細胞、幹細胞ニッチ、ミトコンドリア代謝

### 【研究の背景・目的】

「造血幹細胞を *ex vivo* で増幅する」というのは、造血学の長年の命題であるが実現に至っていない。幹細胞が幹細胞を生み出す自己複製分裂と機能細胞を生み出す分化分裂があると仮定し、本研究ではこの選択にミトコンドリア機能が関与することを明らかにする。我々は、これまでに造血幹細胞代謝とニッチに関する研究において、ミトコンドリア動態が造血幹細胞の静止期維持・分裂・分化に影響を与えることを見出してきた。本研究では、造血幹細胞におけるミトコンドリア動態制御機構の解析、ならびに、ミトコンドリアが幹細胞機能を制御する分子機構の解明することで、幹細胞の自己複製分裂のメカニズムの本質に迫る。最終目標としては、ミトコンドリア動態の制御を介して幹細胞分裂を制御し、*ex vivo* における幹細胞の増幅を図ることに挑戦する。

### 【研究の方法】

本研究ではミトコンドリアが造血幹細胞の分化・幹細胞維持に与える影響を検討するために、① ミトコンドリアの活性化が幹細胞分化に与える影響、② 細胞内カルシウム制御を介したミトコンドリア抑制が幹細胞性を維持するメカニズムを検討する。

さらに、造血幹細胞におけるミトコンドリア動態制御機構に関しては、小胞体 (ER) とミトコンドリアの接着に異常があるとされる MITOL の欠損が幹細胞分裂に与える効果を解析する。

さらに、ミトコンドリア制御のマスター遺伝子候補と考えている FLCN の欠損が造血幹細胞の機能に与える影響を、ミトコンドリア生合成の系と、オートファジーを介したミトコンドリア除去の両面に焦点を当てて解析を行う。造血幹細胞が、静止期から分裂期に移行する際、ミトコンドリアの生合成、活性化がどのように起きるか？ また、活性酸素を産生する損傷を受けたミトコンドリアはどのように除去されるか？ オートファジー関連遺伝子である ATG7 を欠損した造血幹細胞を用いて、ミトコンドリアの「質」の制御機構について検討する。

### 【期待される成果と意義】

これまでの多くの造血幹細胞研究は幹細胞の静止期維持機構に焦点をあてて研究を展開されているが、幹細胞自己複製の分子機構解明を目的とした研究は少なく、幹細胞の重要な属性である自己複製の本質

に関しては未だ不明な点が多い。そこで、われわれは、これまでに得られた成果をもとに、従来の発想を見直し、「幹細胞維持・増幅に関して、サイトカインや接着因子、低酸素等の外因性要素に加え、それらに応答したときのミトコンドリアの動態という内因性要素が重要である」という作業仮説に至った(図)。

本研究の着眼点は、造血幹細胞研究のフィールドにおいてニッチと代謝を世界に先駆けて研究してきた我々独自のものであり、これまでに得られた知見を集約させ、幹細胞の命題である「自己複製分裂」の本質にアプローチし、造血幹細胞の *ex vivo* 増幅を図る。

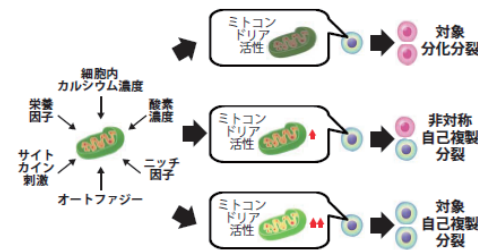


図 作業仮説

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ito K, Suda T: Metabolic requirements for the maintenance of self-renewing stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 141: 243-256, 2014
- Umemoto T, Hashimoto M, Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Suda T: Ca<sup>2+</sup>-Mitochondrial axis drives cell division in hematopoietic stem cells. *J Exp Med*, in press. 2018 doi: 10.1084/jem.20180421.

### 【研究期間と研究経費】

平成 30 年度 - 34 年度  
140,000 千円

### 【ホームページ等】

<http://ircms.kumamoto-u.ac.jp/sudato@keio.jp>