

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02957

研究課題名(和文)造血幹細胞の骨髄内時空間動態の測定技術の確立と制御因子の解析

研究課題名(英文) Establishment of imaging technique for spatiotemporal dynamics of hematopoietic stem cells in bone marrow

研究代表者

田久保 圭誉 (Takubo, Keiyo)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・研究所・生体恒常性プロジェクト長

研究者番号：50502788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、骨髄内の造血幹細胞の細胞運命決定を明らかにするために、*in vivo*イメージング技術を駆使した。特に、多光子レーザー顕微鏡を用いて骨髄内の造血幹細胞やニッチ細胞の動態を時空間的に観察する技術を確立した。初年度には、生体骨髄内の各種ランドマークおよび造血幹細胞の同時可視化を達成し、第二年度には、定常時の造血幹細胞の時空間動態を詳細に解析し、ニッチの一つ、骨髄神経のマッピングを行った。最終年度には、慢性ストレス負荷時の造血幹細胞の時空間動態を解析し、ニッチ内のp53遺伝子の役割を見出した。これらの成果により、造血幹細胞の幹細胞性がニッチ細胞によって精緻に調節されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

造血幹細胞とそのニッチの時空間的相互作用を明らかにしたことにより、造血幹細胞の動態や運命決定メカニズムに関する理解が進化した。さらに、慢性ストレスや老化が造血幹細胞に与える影響を明らかにすることで、骨髄移植や再生医療における幹細胞の利用可能性を高める重要な知見が得ることができた。本研究で確立した技術は、他の組織や細胞の研究にも応用可能であり、広範な生物医学研究の基盤技術として社会に貢献することが期待される。これにより、将来的な医療技術の革新と健康寿命の延伸に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：This study used imaging techniques to elucidate the cell fate determination of HSCs in the bone marrow. In particular, we established a technique for spatio-temporal observation of HSCs and niche cell dynamics in the bone marrow using multiphoton laser microscopy. In the first year, we achieved simultaneous visualization of different landmarks and HSCs in living bone marrow. In the second year, we analyzed the spatio-temporal dynamics of HSCs at steady state in detail and mapped one of the niches, the bone marrow nerve. In the last year, we analyzed the spatio-temporal dynamics of HSCs under chronic stress and discovered the role of the p53 gene in the niche. These results showed that the stemness of HSCs is elaborately regulated by niche cells.

研究分野：血液学・幹細胞生物学

キーワード：造血幹細胞 骨髄 幹細胞ニッチ *in vivo*イメージング

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨髄は、生後産生される全ての血液・免疫細胞を供給する臓器である。2003年以降、骨髄内の「ニッチ」と呼ばれる微小環境によって造血幹細胞の数と機能が調節されることが骨髄による造血に重要であることが直接示されてきた。造血幹細胞は典型的な体性幹細胞であり、自己複製能と多分化能を有する。また、出生後は細胞周期が静止状態(G0期)にある。造血幹細胞ニッチは、ニッチ細胞とそれらが産生するニッチ因子から構成される。ニッチ細胞は、骨髄内の間葉系幹細胞や血管内皮細胞、そして研究代表者らが示した巨核球(J Exp Med 2015)などが知られており、ニッチ因子としてはサイトカインや接着因子、細胞外マトリックスなどのタンパク質が知られている。ニッチ細胞はニッチ因子を造血幹細胞に供給して、それらを受容した造血幹細胞は運命決定・静止期・増殖、未分化・分化、生存・老化・細胞死の選択を行う。近年、ニッチの概念が拡張されており、酸素分圧や代謝物などの重要性も示されており、研究代表者もそこに貢献している(Cell Stem Cell 2010, 2013, 2016, Cell Rep 2019)。しかし、これらの知見は主に遺伝子改変マウスを用いて特定細胞・ニッチ因子を除去して、結果として生じる造血幹細胞の数・機能の変化を、骨髄から単離した細胞や、固定した組織切片で検討したものだ。このアプローチはスループット性が良く、大量の検体・細胞の解析を可能とするが、その一方で造血幹細胞の時間情報・空間情報を失わせるものである。その結果、ニッチ細胞やニッチ因子による骨髄内の造血幹細胞の細胞運命決定の実態は未だ不明な部分が多い。また、炎症時や培養後など、造血幹細胞を表面マーカーではうまく同定できない状況が存在することを研究代表者は見出ししてきた(Cell Stem Cell 2013, 2016, Cell Rep 2015)。これは、骨髄内の造血幹細胞等を同時に可視化して細胞運命を追跡する手法が存在しないことに起因する。そこで本研究では、これらの技術的障壁に起因する未解決命題「造血幹細胞の骨髄内時空間動態の実態と、その制御因子の作動様式」を学術的「問い」として、生体骨髄各細胞・因子のイメージング技術の開発を行いながら解明することとした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、in vivo イメージングを駆使して骨髄内の造血幹細胞の細胞運命決定の実態を時空間変化も含め明らかにし、ニッチ因子が造血幹細胞の運命決定に果たす役割・作用機序を時空間的に明らかにすることである。非破壊検査の一種で豊富な時空間情報をもたらす多光子レーザー顕微鏡を用いた in vivo イメージングを中心的な研究手法とすることで、骨髄内の生きた造血幹細胞等の時空間動態や運命決定をありのままに観察するアプローチを利活用して目的達成を目指す。

3. 研究の方法

これまで、骨髄の造血幹細胞ニッチは、ニッチ細胞の除去モデルや、ニッチ因子・受容体ノックアウトマウスの解析などから概念的には存在が示唆されてきていた。しかし、実際にニッチが骨髄内でどのように形成・分布しているかという命題は残されており、造血幹細胞と他の細胞の相互作用、運命決定の時空間的制御機構の実態、そしてこれらが状況に応じてどう変化して病態に寄与するかの情報が欠けていた。これは技術的な問題に由来すると考えられた。そこで本研究では、骨髄ニッチにおける造血幹細胞の時空間動態を、マウス骨髄の in vivo 蛍光・りん光(寿命)イメージング技術を通じて明らかにするべく技術開発も含めた研究アプローチをとった。次いでそれらが造血幹細胞の運命決定で果たす役割を、ニッチ因子や受容体分子の骨髄内操作とイメージングの併用、あるいは骨髄環境再現培養を組み合わせて明らかにすることとした。

4. 研究成果

初年度は、骨髄における造血幹細胞とニッチの同時イメージング技術基盤の確立を図った。多光子レーザー顕微鏡による生体骨髄の観察技術を用いて骨髄内各種のランドマークの可視化を行って、さらには同時に造血幹細胞の時空間局在との同時可視化も試み、それらの特徴の解析・同定を進めた。さらに、独自に開発した経頭蓋薬物送達法を併用して、造血幹細胞の局在・動態に対するニッチ因子や関連分子の作用の検証を開始した。また、骨髄環境の再現培養技術のプロトコルをまとめ、幹細胞に必要な転写因子が樹状細胞の時空間動態を調節することを見出した。第二年度は、骨髄における造血幹細胞とニッチの同時イメージング技術基盤を利活用することで、定常時の造血幹細胞の時空間動態の解析を実施した。多光子レーザー顕微鏡による生体骨髄の観察技術を用いて骨髄内各種のランドマークの可視化を実施し、さらには同時に造血幹細胞の時空間局在との同時可視化も行った。次いでこうした状況下における造血幹細胞の時空間動態を記録し、特徴や経時的変化の解析・同定を進めた。また、経頭蓋薬物送達法を併用することで、造血幹細胞の局在・動態に対するニッチ因子や関連分子の作用の検証を継続した。その過程では骨髄全体のニッチ細胞、とりわけ神経細胞のマッピングを実施した。さらには、骨髄環境の再現培養技術を活用した遺伝子編集法開発を行った。最終年度である第三年度は、骨髄における造血幹細胞とニッチの同時イメージング技術基盤を

利活用することで、慢性のストレス負荷時の造血幹細胞の時空間動態の解析を実施した。多光子レーザー顕微鏡による生体骨髄の観察技術を用いて骨髄内各種のランドマークの可視化を実施し、さらには同時に造血幹細胞の時空間局在との同時可視化も行った。次いでこうした状況下における造血幹細胞の時空間動態を記録し、特徴や経時的变化の解析・同定を進めた。また、経頭蓋薬物送達法を併用することで、こうした慢性ストレス下における造血幹細胞の局在・動態に対するニッチ因子や関連分子の作用の検証を継続した。その結果、ニッチにおける p53 遺伝子がニッチの加齢変化と腫瘍発症抑制に機能していることも見出した。前年度に報告した骨髄環境の再現培養技術のプロトコルを精密に記述しつつ、解糖系酵素の造血幹細胞における意義も検証した。さらには新規の骨髄ニッチ細胞や造血幹細胞制御因子の解析も行った。

以上の統合的な研究展開の結果、造血幹細胞の幹細胞性のみならず時空間動態がニッチ細胞で精緻に調節されていることが見出された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Sorimachi Y, Kobayashi H, Shiozawa Y, Koide S, Nakato R, Shimizu Y, Okamura T, Shirahige K, Iwama A, Goda N, Takubo K, Takubo K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Mesenchymal loss of p53 alters stem cell capacity and models human soft tissue sarcoma traits.v	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1211-1226
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.stemcr.2023.03.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shiroshita K, Kobayashi H, Takubo K.	4. 巻 4
2. 論文標題 Evaluating the function of murine quiescent hematopoietic stem cells following non-homologous end joining-based genome editing.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 STAR Protoc	6. 最初と最後の頁 102347
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xpro.2023.102347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shiroshita K, Kobayashi H, Watanuki S, Karigane D, Sorimachi Y, Tamaki S, Haraguchi M, Yamamoto M, Nakamura-Ishizu A, Okamoto S, Kataoka K, Takubo K.	4. 巻 124
2. 論文標題 Distinct roles of the preparatory and payoff phases of glycolysis in hematopoietic stem cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Exp Hematol	6. 最初と最後の頁 56-67
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.exphem.2023.06.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takubo K, Htun PW, Ueda T, Sera Y, Iwasaki M, Koizumi M, Shiroshita K, Kobayashi H, Haraguchi M, Watanuki S, Honda ZI, Yamasaki N, Nakamura-Ishizu A, Arai F, Motoyama N, Hatta T, Natsume T, Suda T, Honda H.	4. 巻 120
2. 論文標題 MBTD1 preserves adult hematopoietic stem cell pool size and function.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 e2206860120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2206860120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Iga T, Kobayashi H, Kusumoto D, Sanosaka T, Fujita N, Tai-Nagara I, Ando T, Takahashi T, Matsuo K, Hozumi K, Ito K, Ema M, Miyamoto T, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H, Shibata S, Kohyama J, Kim KK, Takubo K, Kubota Y.	4. 巻 25
2. 論文標題 Spatial heterogeneity of bone marrow endothelial cells unveils a distinct subtype in the epiphysis.v	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nat Cell Biol	6. 最初と最後の頁 1415-1425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-023-01240-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Awazawa M, Matsushita M, Nomura I, Kobayashi N, Tamura-Nakano M, Sorimachi Y, Takubo K, Ueki K.	4. 巻 153
2. 論文標題 Imeglimin improves systemic metabolism by targeting brown adipose tissue and gut microbiota in obese model mice.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 155796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2024.155796	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yahagi A, Mochizuki-Kashio M, Sorimachi Y, Takubo K, Nakamura-Ishizu A.	4. 巻 15-Mar
2. 論文標題 Abcb10 regulates murine hematopoietic stem cell potential and erythroid differentiation.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Exp Hematol	6. 最初と最後の頁 104191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2024.104191	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanuki S, Kobayashi H, Sugiura Y, Yamamoto M, Karigane D, Shiroshita K, Sorimachi Y, Fujita S, Morikawa T, Koide S, Oshima M, Nishiyama A, Murakami K, Haraguchi M, Tamaki S, Yamamoto T, Yabushita T, Tanaka Y, Nagamatsu G, Honda H, Okamoto S, Goda N, Tamura T, Nakamura-Ishizu A, Suematsu M, Iwama A, Suda T, Takubo K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Context-dependent modification of PFKFB3 in hematopoietic stem cells promotes anaerobic glycolysis and ensures stress hematopoiesis.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Elife	6. 最初と最後の頁 RP87674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.87674	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujita S, Morikawa T, Tamaki S, Sezaki M, Takizawa H, Okamoto S, Kataoka K, Takubo K.	4. 巻 112-113
2. 論文標題 Quantitative Analysis of Sympathetic and Nociceptive Innervation Across Bone Marrow Regions in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Exp Hematol	6. 最初と最後の頁 44-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2022.07.297	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi H, Watanuki S, Takubo K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Approaches towards Elucidating the Metabolic Program of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11203189	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugawara S, Okada R, Loo TM, Tanaka H, Miyata K, Chiba M, Kawasaki H, Katoh K, Kaji S, Maezawa Y, Yokote K, Nakayama M, Oshima M, Nagao K, Obuse C, Nagayama S, Takubo K, Nakanishi A, Kanemaki MT, Hara E, Takahashi A.	4. 巻 5
2. 論文標題 RNaseH2A downregulation drives inflammatory gene expression via genomic DNA fragmentation in senescent and cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 1420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04369-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiroshita K, Kobayashi H, Watanuki S, Karigane D, Sorimachi Y, Fujita S, Tamaki S, Haraguchi M, Itokawa N, Aoyama K, Koide S, Masamoto Y, Kobayashi K, Nakamura-Ishizu A, Kurokawa M, Iwama A, Okamoto S, Kataoka K, Takubo K.	4. 巻 2
2. 論文標題 A culture platform to study quiescent hematopoietic stem cells following genome editing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Rep Methods	6. 最初と最後の頁 100354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crmeth.2022.100354	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito K, Kise H, Suzuki S, Nagai S, Hachiya K, Takeda H, Kawabata S, Ikeda D, Takubo K, Kaneko S, Fujita N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Potential Involvement of Oxidative Stress in Ligamentum Flavum Hypertrophy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12030808	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mikawa T, Shibata E, Shimada M, Ito K, Ito T, Kanda H, Takubo K, Shimada A, Lleonart ME, Inagaki N, Yokode M, Kondoh H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Characterization of genetically modified mice for phosphoglycerate mutase, a vitally-essential enzyme in glycolysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0250856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0250856	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi H, Takubo K.	4. 巻 17
2. 論文標題 A Culture Method to Maintain Quiescent Human Hematopoietic Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Vis Exp	6. 最初と最後の頁 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/61938	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morinaga H, Mohri Y, Grachtchouk M, Asakawa K, Matsumura H, Oshima M, Takayama N, Kato T, Nishimori Y, Sorimachi Y, Takubo K, Suganami T, Iwama A, Iwakura Y, Dlugosz AA, Nishimura EK.	4. 巻 595
2. 論文標題 Obesity accelerates hair thinning by stem cell-centric converging mechanisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 266-271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-021-03624-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi T, Nguyen-Tien D, Sorimachi Y, Sugiura Y, Suzuki T, Karyu H, Shimabukuro-Demoto S, Uemura T, Okamura T, Taguchi T, Ueki K, Kato N, Goda N, Dohmae N, Takubo K, Suematsu M, Toyama-Sorimachi N.	4. 巻 118
2. 論文標題 SLC15A4 mediates M1-prone metabolic shifts in macrophages and guards immune cells from metabolic stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 e2100295118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2100295118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Karigane D, Haraguchi M, Toyama-Sorimachi N, Nishimura EK, Takubo K.	4. 巻 5966
2. 論文標題 Mitf is required for T cell maturation by regulating dendritic cell homing to the thymus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 29035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.01.091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計38件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Hiroshi Kobayashi, Shintaro Watanuki, Yusuke Shiozawa, Naoya Takayama, Seishi Ogawa, Atsushi Iwama, Keiyo Takubo
2. 発表標題 The Pbx1-rG9a axis dysregulates lineage output of aged hematopoietic stem cells
3. 学会等名 第20回幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shinya Fujita, Takayuki Morikawa, Keisuke Kataoka, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Nociceptive nerves facilitate hematopoietic stem and progenitor cell homing to bone marrow by regulating microcirculation
3. 学会等名 第20回幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 反町優理子, 小林央, 合田亘人, 田久保圭誉
2. 発表標題 間葉系幹細胞特異的p53欠損は幹細胞特性を変化させて未分化軟部肉腫を発症する
3. 学会等名 癌と代謝研究会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤田進也, 森川隆之, 片岡圭亮, 田久保圭誉
2. 発表標題 侵害受容神経は骨髄微小循環を制御し造血幹前駆細胞のホーミングを促す
3. 学会等名 低酸素研究会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田久保圭誉
2. 発表標題 加齢造血幹細胞の「強さ」を支える代謝リプログラミング
3. 学会等名 実験動物中央研究所特別セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田久保圭誉
2. 発表標題 骨髄環境のイメージング
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田久保圭誉
2. 発表標題 神経伝達物質による造血幹細胞のホーミング制御
3. 学会等名 第4回血液疾患領域Web研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田久保圭誉
2. 発表標題 侵害受容神経による造血幹・前駆細胞のホーミング制御
3. 学会等名 日本再生医療学会第3回科学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林央, 田久保圭誉
2. 発表標題 骨髄の微小循環と造血幹細胞のエイジング
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田久保圭誉
2. 発表標題 造血幹細胞の代謝プログラムを明らかにする試み
3. 学会等名 iSeminar（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shintaro Watanuki, Hiroshi Kobayashi, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Hematopoietic stem cells acquire robust mitochondrial metabolic plasticity by increasing Sdhaf1 protein levels during aging
3. 学会等名 Hemato-Retreat2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuriko Sorimachi, Hiroshi Kobayashi, Nobuhito Goda, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Mesenchymal loss of p53 alters stem cell capacity and models human fibrosarcoma
3. 学会等名 Hemato-Retreat2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 城下 郊平、小林 央、田久保 圭誉
2. 発表標題 造血幹細胞の遺伝子編集前培養はRNPの核内輸送を増強する
3. 学会等名 第7回ゲノム編集学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shintaro Watanuki, Hiroshi Kobayashi, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Hematopoietic stem cells acquire robust mitochondrial metabolic plasticity by increasing Sdhaf1 protein levels during aging
3. 学会等名 第19回幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuriko Sorimachi, Hiroshi Kobayashi, Nobuhito Goda, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Mesenchymal loss of p53 alters stem cell capacity and models human fibrosarcoma
3. 学会等名 第19回幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田久保 圭誉
2. 発表標題 造血幹細胞のATP濃度制御とエイジング
3. 学会等名 第8回がん代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 綿貫慎太郎、小林央、田久保圭誉
2. 発表標題 造血幹細胞のPFKFB3依存的解糖系流量調節
3. 学会等名 第8回がん代謝研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 綿貫慎太郎、小林央、田久保圭誉
2. 発表標題 PFKFB3はストレス毎に異なる修飾を介して造血幹細胞機能を維持する
3. 学会等名 低酸素研究会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 綿貫慎太郎、小林央、杉浦悠毅、山本正道、城下郊平、反町優理子、小出周平、大島基彦、西山晃、村上紘一、原口美帆、玉置新平、山本雄広、岡本真一郎、田村智彦、末松誠、岩間厚志、田久保圭誉
2. 発表標題 Real-time ATP analysis reveals stress-dependent Pfkfb3 modification and its effect on hematopoiesis
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shinya Fujita, Takayuki Morikawa, Keisuke Kataoka, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Nociceptive nerves facilitate hematopoietic cell homing to bone marrow by tuning microcirculation
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohei Shiroshita, Hiroshi Kobayashi, Keisuke Kataoka, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Optimized culture condition that improves post-editing function of hematopoietic stem cells
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohei Shiroshita, Hiroshi Kobayashi, Daiki Karigane, Keiyo Takubo
2. 発表標題 An optimized culture condition for hematopoietic stem cells that improves the gene editing efficiency and post-editing function
3. 学会等名 ISEH2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田久保圭誉
2. 発表標題 神経シグナルによる造血幹・前駆細胞のホーミング制御
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 城下 郊平、小林 央、田久保 圭誉
2. 発表標題 造血幹細胞に最適化した遺伝子編集法の確立とそれに基づく代謝特性解析
3. 学会等名 第6回ゲノム編集学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei Shiroshita, Hiroshi Kobayashi, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Environmental optimization to maintain the function of hematopoietic stem cells after genome editing
3. 学会等名 第18回幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinya Fujita, Takayuki Morikawa, Yuki Sugiura, Hishiki Takako, Maiko Sezaki, Hitoshi Takizawa, Keisuke Kataoka, Makoto Suematsu, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Non-neuronal acetylcholine in the bone marrow regulates B cell differentiation
3. 学会等名 第18回幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayuki Morikawa, Shinya Fujita, Toshitada Yoshihara, Seiji Tobita, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Nitric oxide-dependent vasodilation maintains physiological hypoxia and local crawling of hematopoietic stem cell in bone marrow
3. 学会等名 第18回幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayuki Morikawa, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Nitric oxide-dependent vasodilation maintains the physiological oxygen levels in bone marrow and allows local crawling of hematopoietic stem cells
3. 学会等名 ISEH2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林央、森川隆之、沖長あゆみ、浜野文三江、橋立智美、綿貫慎太郎、菱川大介、進藤英雄、新井文用、加部泰明、末松誠、清水孝雄、田久保圭誉
2. 発表標題 培養環境の最適化による造血幹細胞の体外での静止期維持
3. 学会等名 第16回麒麟塾
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田久保圭誉
2. 発表標題 加齢造血変化をもたらす造血幹細胞の代謝リプログラミング
3. 学会等名 第63回日本老年医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinya Fujita, Takayuki Morikawa, Yuki Sugiura, Hishiki Takako, Maiko Sezaki, Hitoshi Takizawa, Keisuke Kataoka, Makoto Suematsu, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Non-neuronal acetylcholine in bone marrow derives from hematopoietic cells and regulates B cell dynamics
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei Shiroshita, Hiroshi Kobayashi, Keisuke Kataoka, Keiyo Takubo
2. 発表標題 造血幹細胞機能と特性維持に最適化した新規遺伝子編集法
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shintaro Watanuki, Hiroshi Kobayashi, Masamichi Yamamoto, Keiyo Takubo
2. 発表標題 Real-Time ATP Analysis Reveals Thymidine Requirement of Quiescent Hematopoietic Stem Cells
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keiyo Takubo
2. 発表標題 Single-cell, real-time analysis of hematopoietic stem cell metabolism during aging
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 綿貫慎太郎、小林央、田久保圭誉
2. 発表標題 造血幹細胞の解糖系代謝可塑性と造血制御
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田久保圭誉
2. 発表標題 骨髄の生理的低酸素環境の形成機構と造血幹細胞制御
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田久保圭誉
2. 発表標題 単一細胞リアルタイム代謝解析に基づく加齢造血幹細胞の代謝変化の解析
3. 学会等名 CCVAA2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林央、田久保圭誉
2. 発表標題 骨髄内環境を再現した造血幹細胞培養とその応用
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立国際医療研究センター研究所生体恒常性プロジェクト公式ウェブサイト
<https://takubolab.com/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------