

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23249053

研究課題名(和文)造血および白血病幹細胞ニッチの分子機構とその制御

研究課題名(英文)Nicher Regulation for Normal Hemopoietic Stem Cells and Leukemic Stem Cells

研究代表者

須田 年生(Suda, Toshio)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：60118453

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,000,000円、(間接経費) 11,100,000円

研究成果の概要(和文)：造血幹細胞は細胞周期をゆっくりと回っている。この静止期性により、幹細胞は外界からのストレスを受けにくくなっていて、長期にわたる造血にもかかわらずその消耗を免れていると考えられる。幹細胞の静止期性は、内的小および外的因子によって制御されている。我々は造血幹細胞の代謝を検討し、それらは低酸素性ニッチでHIF-1 $\alpha$ を発現し、嫌氣的代謝を営んでいることを見出した。HIF-1 $\alpha$ 欠損マウスの造血幹細胞は好氣的代謝により、その静止期性を失い、消耗老化が進むことを見出した。

研究成果の概要(英文)：Stem cell maintenance in a halted cell-cycle state (i.e., quiescence) has been proposed as a fundamental property of HSCs. Maintenance of quiescence protects HSCs from functional exhaustion and naturally producing extrinsic cellular insults to enable lifelong hematopoietic cell production. HSC quiescence is regulated through a complex network of cell intrinsic regulations along with extrinsic influences from the microenvironment. Normal HSCs maintain intracellular hypoxia, stabilize the hypoxia-inducible factor- $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) protein and generate ATP by anaerobic metabolism. In HIF-1 $\alpha$ -deficiency, HSCs became metabolically aerobic, lost cell cycle quiescence, and finally exhausted.

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：造血幹細胞 白血病幹細胞 ニッチ 活性酸素 低酸素

## 1. 研究開始当初の背景

幹細胞は、予め幹細胞として運命づけられているというより、周辺の細胞や環境分子(ニッチ)によって、その動態が影響されると考えられる。本来、ニッチは、生態学的適所を意味する概念的な語であったが、我々を含め、近年の造血幹細胞のニッチ研究は、この数年間で飛躍的に進展し、その実体を明らかにしてきた。造血幹細胞は、骨髄の中心部ではなく、内骨膜周辺 (endosteal region) にある (Calvi et al 2003, Zhang et al 2003)。我々は、幹細胞は、骨芽細胞 (osteoblastic niche) に接着して静止期にあること (Cell 2004)、その制御に、アンジオポエチン (Ang) / Tie2 (Cell 2004)、トロンプオエチン (TPO) / mpl (Cell Stem Cell 2008) などのシグナルが関与すること、細胞周期制御遺伝子 ATM 遺伝子の破壊マウスにおいて、活性酸素 (ROS) が蓄積し幹細胞機能が消失すること (Nature 2004)、これらの異常が、抗酸化剤投与によって回復することなどが示してきた (Nat Med 2006)。しかしながら、一方、幹細胞は血管周辺 (vascular niche) に存在するという報告もあり (Kiel et al 2005, Sugiyama et al 2006)、造血幹細胞ニッチに関しては、いまだ論争中で決定的な見解が得られていない。

## 2. 研究の目的

幹細胞は、多方向に分化すると同時に、未分化性を維持することのできる細胞である。造血幹細胞の増殖・分化は自律的に決定されるだけでなく、ニッチによって制御されている。このニッチが幹細胞の運命にどのように関わるかを知ることは、幹細胞を制御する上でもきわめて重要である。本研究では、造血幹細胞ニッチの構造を組織学的に再解析し、周辺細胞がいかなる分子機構で幹細胞を制御しているかを明らかにする。また、幹細胞はどのような機構で分裂を停止し、静止期を維持しているかを、低酸素性の幹細胞代謝を通して検討する。

さらに、正常造血幹細胞に関する研究をもとに、白血病幹細胞の ROS 制御をはかり、白血病の新規治療をめざす。

### (1) 骨髄における造血幹細胞ニッチの組織学的構造解析

造血幹細胞のニッチとしては、未分化間葉系細胞、骨芽細胞、破骨細胞、マクロファージおよび、類洞構造という特徴をもつ血管内皮細胞が存在する。これらの細胞と造血幹細胞の位置関係を免疫組織学、透過型ならびに走査型電子顕微鏡的観察により明らかにする。内骨膜ニッチを複数の細胞からなる複合体 (Niche complex) と考え (Blood, 2010)、その構成細胞・ニッチ分子の特性・機能を理解する。また、造血ニッチを静的ではなく、発達・加齢に伴う動的なものとして捉えるのは独創

的と考える。骨髄造血の成熟に伴うニッチ制御機構の変化について、造血幹細胞の局在変化、ニッチ複合体の構成細胞の遺伝子発現とその造血支持能を解析し、造血幹細胞の質的变化を規定する機構を解明する。

### (2) ニッチ分子の同定とそのシグナル解析ならびに造血幹細胞の自己複製と静止状態を制御する系の確立

ニッチ細胞から産生される分子、接着分子を同定し、それらが幹細胞の維持・分裂にどのような作用を及ぼすかを解析する。我々は、幹細胞は、ニッチに接着して静止期を維持し、ニッチから離れて活性型幹細胞になると考えているが、この仮説をより詳細に検証する。FACS を用いて多様なニッチ細胞を分離し、遺伝子発現を検索し、その機能を、試験管内における幹細胞とニッチの再構成実験、遺伝子破壊マウスの移植実験などにより解析する。

### (3) 低酸素性ニッチにある幹細胞の代謝学的研究

前述のように、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種の関与を提唱してきた。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 (Nature, 2004, Cell Stem Cell, 2007)。我々は、低酸素性ニッチにあってミトコンドリアの少ない幹細胞の代謝学的特徴をシングルセルメタボローム解析により明らかにする。また、DNA 損傷を蓄積する幹細胞の特性を DNA 損傷反応の面から検討し、白血病・MDS (骨髄異形成症候群) の発症機構の解明につなげる。

### (4) 白血病幹細胞ニッチに関する研究

「造血幹細胞は ROS が低い」という発見に引き続き、乳がんなどの癌幹細胞においても ROS が低いことが報告されている。この ROS 低下は、がん幹細胞の薬剤や放射線に対する抵抗性を引き起こすと考えられる。そこで我々は、正常造血幹細胞および白血病幹細胞において ROS が低く維持される分子機構を解析する。次に、白血病細胞においては、いかにして細胞内 ROS を増加させ、薬剤感受性を上げうるかを検討する。これにより白血病の新規治療をめざす。

## 3. 研究の方法

### (1) 造血幹細胞ニッチの解析

我々は、凍結骨切片の免疫染色を可能にすることにより、骨髄の組織学的解析を進める。今までに、類洞構造をもつ特殊な血管内皮細胞、破骨細胞、骨芽細胞、および間葉系細胞の特徴ならびに分化過程を明らかにしてきた。骨髄内の骨芽細胞は分化度、機能面では均質ではないことから、内骨膜性ニッチでは、

特定のニッチ細胞が造血幹細胞を維持するのではなく、間葉系前駆細胞や骨芽細胞を基本とした複数の細胞系列からなる「ニッチ複合体」が構成され、その構成細胞が機能分担・相互作用することで、幹細胞の静止状態の維持および自己複製能の制御を担っていると考える。

さらに、骨髄造血の成熟過程における造血幹細胞ニッチ制御機構の変化、骨髄内での部位特異性を解析し、時空間的に特異的なニッチ制御の機構を明らかにすることにより、ニッチ複合体と造血幹細胞の相互作用の成立機構を解明する。

## (2) ニッチ細胞の分離、ニッチ分子の同定とその機能解析

造血幹細胞、骨芽細胞性ニッチ細胞およびニッチ分子の機能を Single Cell Level で解析し、ニッチ複合体による造血幹細胞の自己複製・静止期維持の分子基盤を解明する。また、骨芽細胞性ニッチ分子の機能を活性化・抑制することにより、*in vivo* において造血幹細胞とニッチ相互作用を制御する系の確立を目指す。すでに我々は、骨髄に存在する非血液細胞、非血管内皮細胞分画を分類することに成功している。興味深いことに、成熟骨芽細胞は主として N-cadherin, Osteopontin のような接着分子を、間葉系前駆細胞は Ang-1, TPO のようなサイトカインを分泌していることが明らかとなりつつある。これをさらに詳細に解析し、重要ニッチ分子を絞り込む。このように、間葉系の細胞を3種類に分けて検討しているが、いまだ、幹細胞のニッチ細胞を *in situ* に同定するには至っていない。そこで、この細胞分画をさらに進め、真に幹細胞を支持するニッチ細胞をマークし、これを定量化できるようにする。このことにより、初めて骨形成に関わるいかなる因子が造血を制御するのかを知ることができる。

## (3) 低酸素性ニッチにある幹細胞の代謝学的研究

### 造血幹細胞の代謝

低酸素性ニッチに存在する幹細胞の代謝研究を行う。造血幹細胞は前駆細胞に比し、ミトコンドリアの数量が少ないことから、エネルギー代謝は、特異的であると考えられる。我々は、すでに、造血幹細胞は、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 $\alpha$  が関与していることを明らかにしている(*Cell Stem Cell*, 2010)。このことは前述の幹細胞が内骨膜の低酸素性ニッチにあることとよく一致し、幹細胞が ROS に感受性が高いこととも関連する。

ニッチ制御における活性酸素種(ROS)の役割

ATM 遺伝子の破壊マウスにおいて、酸化ストレス(ROS)が蓄積し幹細胞機能が消失すること(*Nature* 2004)、これらの異常が、抗酸

化剤投与によって回復することなどを示してきた(*Nat Med* 2006)。毒性だけでなく、八エでみられるような分化シグナル作用(*Nature* 2009)も含め ROS の機能を検討する。

## (4) 白血病幹細胞ニッチに関する研究

正常造血幹細胞・ニッチに関する研究をもとに白血病幹細胞とそのニッチの特徴について解析する。白血病細胞においては、いかにして細胞内 ROS を増加させ、薬剤感受性を上げうるかを検討する。上記の検討をもとに、白血病幹細胞の ROS 上昇を抑制している分子を標的とした新規治療の手がかりを探索する。

## 4. 研究成果

### (1) 造血幹細胞ニッチの組織学的構造

骨髄造血のプロトタイプを魚類「腎臓」に探した。造血は、哺乳類においては骨髄で、魚類においては腎臓で営まれ、それは腎臓と呼ばれる。従来、造血の場は、腎臓の間質とされるだけで詳細な検索はなされていなかった。

#### 魚類造血幹細胞マーカー遺伝子の探索

我々はゲノム情報が豊富なゼブラフィッシュを用いて腎臓 Side Population (SP)細胞を分離し、マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析を行った。SP細胞(造血幹細胞)と non-SP細胞(造血前駆細胞や成熟血球など)とで発現データを比較し、SP細胞で発現増加の認められる遺伝子を約1,000個抽出した。次に、NCBIのデータベース上に登録されているヒトおよびマウス造血幹細胞のマイクロアレイデータを得て、3種の造血幹細胞で共通して発現増加している遺伝子を探索した。その結果、40個の共通発現増加遺伝子を抽出することに成功した。これらの遺伝子には *gata2*, *id1*, *egr1* など造血幹細胞の機能に必須な遺伝子が含まれていた。これらの40個の遺伝子のうち、ゼブラフィッシュの腎臓 SP細胞で特異的に発現している *jam1a* (junctional adhesion molecule 1a) に着目した(*Nature*, in revise)。

さらに、ゼブラフィッシュ造血幹細胞の可視化を試みた。*jam1a*の遺伝子制御領域の下流にEGFPを挿入したコンストラクトをゼブラフィッシュの胚にマイクロインジェクションし、安定的にGFPを発現するトランスジェニック系統(*jam1a:EGFP*)を確立した。*jam1a:EGFP*の腎臓においてフローサイトメトリー解析を行ったところ、GFP(+)細胞のうちの約15%がSP細胞と重複していた。次に、腎臓内のGFP(+)細胞の分布を観察したところ、GFP(+)細胞は腎臓内で両側性に分布する集合管の周囲に認められた。驚くべきことに、他の造血細胞の多くは腎臓の間質に認められたのに対し、GFP(+)細胞は集合管上皮において管腔側の上皮細胞間隙に入り込んでいることが電子顕微鏡学的観察で明らかにな

った。

今後、*in vivo* imaging、3次元の構造解析法を確立し、造血幹細胞とこれらのニッチ細胞との関連を明らかにする。

骨髄における静止期幹細胞ニッチの解析我々は、静止期幹細胞は成体になって出現し、胎生期や生後の成長期には存在しないことを指摘してきた。多くの研究が、成長期の造血と成体維持期の造血の違いを指摘している。そこで、成長期と成体維持期の造血幹細胞とそのニッチの経時的变化を、詳細に検討した。網羅的な Microarray ではなく、すでに集積されている造血幹細胞のデータベースをもとに Fluidigm 社の Biomark System を用いて、FACS で分取した幹細胞あるいはニッチ細胞を Single cell で解析した。出生後、造血幹細胞において N-cadherin の発現は増加し、VE-cadherin は減少することを見出した。すなわち、乳児期の骨髄では、造血幹細胞の多くが細胞回転をしていること、骨端にも血管内皮細胞が多く、成体に近づくにつれて減少することが明らかとなった。このように幹細胞の状態およびニッチは、個体発生に伴い変化すると考える。ことに、乳児期から Young Adult へ移行するときに、静止期幹細胞が出現するという結論は国際的にコンセンサスを得られている。

幹細胞の静止期性に関しては、p57(Kip2) 欠損マウスの解析を進め、本分子が、p27(Kip1) と協調して、幹細胞の静止期維持に働いていることを明らかにした。またこのとき Hsc70 の介在が核内輸送に重要であることを示した (*Cell Stem Cell*, 2012)。

今後、さらに骨髄の個体発生過程で、幹細胞の静止期性がいかに獲得されるかを、分子的に明らかにしていく。

## (2) ニッチ細胞の分離、ニッチ分子の同定とその機能解析

骨髄間葉系細胞を ALCAM 陽性細胞と Scal 陽性細胞に分離しその遺伝子発現を検討した。前者は、骨芽細胞関連遺伝子を発現し、N-cadherin, Osteopontin などの接着分子を優勢に発現することを認めた。これに対し、後者は、より未分化な間葉系細胞で、Ang-1, TPO などのサイトカインを発現していることが分かった。

さらに、ALCAM 陽性の骨芽細胞とする分画を Single Cell Level で検討したところ、骨芽細胞関連遺伝子を発現せずに、ES 関連遺伝子 (Nanog, Oct4, Sox2 など) を発現する細胞群が存在することが明らかとなった。これらの細胞は、Ang-1, TPO などのニッチ因子を発現しており、今後、この間葉系幹細胞 (MSC) 様細胞の同定を急ぎ、その造血への寄与を明らかにする必要がある。

これらのニッチ複合体に関する研究成果をもとに、炎症あるいは抗炎症によって、造血幹細胞・ニッチはどのような変化を見せるかを検討した。

間葉系前駆細胞が、prostaglandin (PGE) 刺激によって、Kit ligand, Fgf1, Ang-1, Tenascin C, Has1 といった造血幹 / 前駆細胞の維持や増殖に重要なニッチ関連因子を高発現するようになり、前駆細胞のコロニー形成能に対する高い支持能を獲得することが明らかとなった。

マウスへの 5-FU 投与による骨髄抑制からの骨髄回復実験において、PGE2 あるいは EP4 アゴニスト投与によって、骨髄回復が促進されることが示され、これは PGE2 あるいは EP4 アゴニストの直接的 / 間接的な造血幹細胞への作用の結果と考えられた。 (*Blood*, 2013)

cyclic-di-GMP (c-di-GMP) は、大腸菌やサルモネラ菌から産生される核酸で、この分子が造血幹細胞およびそのニッチにどのような影響を与えるかを検討した。

c-di-GMP 投与により、マウス骨髄造血幹細胞は減少しその機能も低下した。一方、脾臓では、幹細胞の増加が認められた。これにより、幹細胞の骨髄からの移動が考えられた。c-di-GMP の上記の効果は、STING 欠失マウスでは見られなかった。Ang-1, Kit ligand のようなニッチ因子は、骨髄間葉系細胞で低下し、血管内皮細胞で増加していた。ゆえに、病原体由来の c-di-GMP は、幹細胞とニッチへの作用により、造血を変動させることが明らかとなった。以上、炎症における造血幹細胞の動態変化に対しての理解を深めた。

## (3) 低酸素性ニッチにある幹細胞の代謝学的研究

骨髄の血管は類洞構造をもち、血流は受動的であり、酸素飽和度は静脈血より低いと言われている。そこで我々は、低酸素性ニッチにある幹細胞の代謝学的特徴を解析した。

### 造血幹細胞の代謝

HIF-1 $\alpha$  conditional KO マウス、および HIF-1 $\alpha$  を分解する VHL 遺伝子の conditional KO マウスの造血幹細胞の解析により、解糖系代謝が亢進していることが明らかになった。さらにピルビン酸から TCA 回路に入る経路を触媒する pyruvate dehydrogenase kinase (PDK) を制御することにより、幹細胞を *in vitro* で維持することが可能となった (*Cell Stem Cell*, 2013)。

今後は、新たな酸素センサーを開発し、骨髄内微小環境における酸素濃度を正確に測定する必要がある。また、少数の細胞におけるメタボローム解析を可能にして、さらに、幹細胞の動的代謝を  $C^{13}$ -Glucose トレースなどの技術を用いて解析する。

### ニッチ制御における活性酸素種 (ROS) の役割

造血幹細胞のニッチへの離脱に、酸化ストレスが関与することを明らかにした。抗がん剤投与などにより、ROS が上昇し、p38 MAPK が活性化し、N-cadherin が低下し、幹細胞は

ニッチから離れる過程を検証した。また、ATM, TERT 両遺伝子欠損マウスでは、テロメラーゼ活性とは別のメカニズムで、ROS 抑制作用が減少して幹細胞機能が酸化ストレスにより低下することを見出した (*Blood*, 2012)。現在、酸化ストレスなどに伴う幹細胞の DNA 損傷反応を前駆細胞のそれと比較している。

#### (4) 白血病幹細胞ニッチに関する研究

幹細胞の加齢変化、がん化の解析を幹細胞、ニッチの両面から解析した。

ユビキチンリガーゼ、FBXW7 欠損マウスにおいては、静止期幹細胞が消失し、T 細胞型リンパ性白血病が発症することを見出している (*Genes Dev* 2008)。前白血病状態として幹細胞の静止期性の破綻に注目して、その機構の解析を進めた。FBXW7 をレトロウイルスを用いて遺伝子導入をすると、幹細胞レベルにおける myc タンパク量が減少し、造血幹細胞は静止期に入り、造血再構築機能が増加することを認めた (*Blood*, 2012)。

幹細胞におい静止期維持は重要であり、幹細胞機能と緊密に関連することが明らかとなった。また、幹細胞は使い捨てる前駆細胞に比し、長命であり、それゆえに DNA 損傷を蓄積する傾向がある (論文、準備中)。

次に、我々は、chronic myelogenous leukemia (CML)において、白血病幹細胞ニッチの研究を行った。マウス造血幹細胞に bcr/abl を導入し、それらの細胞を移植し CML-Like モデルを作成した。本モデルでは c-Kit 陽性 CD25 陽性細胞 (白血病幹細胞および肥満細胞) が増殖し、IL-6, IL-13 などの炎症性サイトカインが上昇して、造血ニッチの異常が起きていることが明らかとなった。白血病幹細胞ニッチが、病態の進行に関与することを見出した (*Blood*, in press)。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 30 件)

1) Nagamachi A (他11名、7番目 [Takubo K](#), 8番目 [Suda T](#)) : Haploinsufficiency of SAMD9L, an endosome fusion facilitator, causes myeloid malignancies in mice mimicking human diseases with monosomy 7. *Cancer Cell* 24:305-317, 2013 (doi: 10.1016/j.ccr.2013.08.011.) 査読有

2) Nakamura-Ishizu A and [Suda T](#): Hematopoietic stem cell niche: An interplay among a repertoire of multiple functional niches. *Biochem Biophys Acta*. 1830: 2404-2409, 2013 (doi: 10.1016/j.bbagen.2012.08.023.) 査読有

3) Sato T (他9名、9番目 [Suda T](#)) : Novel interferon-based pre-transplantation conditioning in the treatment of a congenital metabolic disorder. *Blood* 121:3267-3273, 2013 (doi: 10.1182/blood-2012-07-443713.) 査読有

4) [Takubo K](#) (他12名、2番目 [Nagamatsu G](#), 13番目 [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 (doi: 10.1016/j.stem.2012.10.011.) 査読有

5) Ikushima YM (他7名、3番目 [Hosokawa K](#), 5番目 [Takubo K](#), 8番目 [Suda T](#)) : Prostaglandin E(2) regulates murine hematopoietic stem/progenitor cells directly via ER4 receptor and indirectly through mesenchymal progenitor cells. *Blood* 121: 1995-2007, 2013 (doi: 10.1182/blood-2012-06-437889.) 査読有

6) Arai F (他4名、2番目 [Hosokawa K](#), 5番目 [Suda T](#)) : Role of N-cadherin in the regulation of hematopoietic stem cells in the bone marrow niche. *Ann NY Acad Sci* 1266: 72-77, 2012 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3566224/) 査読有

7) Ito K (他10名、9番目 [Suda T](#)) : A PML-PPAR- $\delta$  pathway for fatty acid oxidation regulates hematopoietic stem cell maintenance. *Nat Med* 18: 1350-1358, 2012 (doi: 10.1038/nm.2882) 査読有

8) Sugimura R (他10名、10番目 [Suda T](#)) : Noncanonical Wnt signaling maintains hematopoietic stem cells in the niche. *Cell* 150: 351-365, 2012 (doi: 10.1016/j.cell.2012.05.041.) 査読有

9) Okuno Y (他4名、4番目 [Suda T](#)) : Pathological neoangiogenesis depends on oxidative stress regulation by ATM. *Nat Med* 18: 1208-1216, 2012 (doi: 10.1038/nm.2846.) 査読有

10) Nakamura-Ishizu A (他8名、8番目 [Suda T](#)) : Extracellular matrix protein tenascin-C is required in the bone marrow microenvironment primed for hematopoietic regeneration. *Blood* 119: 5429-5437, 2012 (doi: 10.1182/blood-2011-11-393645.) 査読有

11) Nakamura-Ishizu A (他9名、9番目 [Suda T](#)) : The formation of an angiogenic astrocyte template is regulated by the neuroretina in a HIF-1-dependent manner. *Dev Biol* 363:106-114, 2012 (doi: 10.1016/j.ydbio.2011.12.027.) 査読有

12) Iriuchishima H (他11名、2番目 [Takubo K](#), 11番目 [Suda T](#)) : Neovascular niche for human myeloma cells in immunodeficient mouse bone. *PLoS One* 7: e30557, 2012 (doi: 10.1371/journal.pone.0030557.) 査読有

13) Honda H (他10名、2番目 [Takubo K](#), 10番目 [Suda T](#)) : Hemp, an mbt domain-containing protein, plays essential roles in hematopoietic stem cell function and skeletal formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:2468-2473, 2011 (doi: 10.1073/pnas.1003403108.) 査読有

14) Miyamoto K (他19名、19番目 [Suda T](#)) : Osteoclasts are dispensable for hematopoietic stem cell maintenance and mobilization. *J Exp Med* 208: 2175-2181, 2011 (doi: 10.1084/jem.

20101890.) 査読有

15) Zou P (他9名、3番目Hosokawa K, 10番目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 (doi: 10.1016/j.stem.2011.07.003.) 査読有

16) Okuno Y (他4名、4番目Suda T) : Bone marrow-derived cells serve as proangiogenic macrophages but not endothelial cells in wound healing. *Blood* 117: 5264-5272, 2011 (doi: 10.1182/blood-2011-01-330720.) 査読有

17) Kubota Y (他15名、2番目Takubo K, 16番目Suda T) : Isolation and function of mouse tissue resident vascular precursors marked by myelin protein zero. *J Exp Med* 208: 949-960, 2011 (doi: 10.1084/jem.20102187.) 査読有

18) Nitta E (他7名、3番目Hosokawa K, 5番目Takubo K, 8番目Suda T) : Telomerase reverse transcriptase protects ATM-deficient hematopoietic stem cells from ROS-induced apoptosis through a telomere-independent mechanism. *Blood* 117: 4169-4180, 2011 (doi: 10.1182/blood-2010-08-297390.) 査読有

19) Iriuchishima H (他6名、2番目Takubo K, 7番目Suda T) : Ex vivo maintenance of hematopoietic stem cells by quiescence induction through Fbxw7a overexpression. *Blood* 117: 2373-2377, 2011 (doi: 10.1182/blood-2010-07-294801.) 査読有

[学会発表](計 29 件)

1) Suda T: Hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. Keystone Symposia conference 2014: Sensing and Signaling of Hypoxia: Interfaces with Biology and Medicine, Jan 7-13, 2014, Breckenridge, Colorado, USA

2) Suda T: Hematopoiesis under the stress. Collaborative Meeting of the European and the Spanish Societies for Gene and Cell Therapy Palacio Municipal de Congresos, Oct 25-28, 2013, Madrid, Spain

3) Suda T: A metabolic guide to stem cell homeostasis. Keystone Symposia: Hematopoiesis Jan 14-19, 2013, Steamboat Springs, USA

4) Suda T: Metabolic regulation of hematopoietic stem cells during stress. 54<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition, Dec 8-11, 2012, Atlanta, USA

5) Suda T: Hematopoietic stem cells in hypoxic niches. The 2012 Einstein Stem Cell Institute Symposium, Sep 14, 2012, NY, USA

6) Suda T: Glycolytic metabolism in hematopoietic stem cells. ICCSR 10<sup>th</sup> Annual Meeting, June 13-16, 2012, Yokohama, Japan

7) Suda T: Hematopoietic stem cell metabolism.

Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, The life of a Stem Cell: From Birth to Death, Mar 11-16, 2012 Olympic Valley, USA

8) Suda T: Regulation of quiescent hematopoietic stem cells. ISEH 40<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, Aug 25-28, 2011, Vancouver, Canada

9) Suda T: Glycolytic metabolism of hematopoietic stem cells. The 2<sup>nd</sup> ElseKroner-Fresenius Symposium on Molecular Mechanisms of Adult Stem Cell Aging, May 20-22, 2011, Gunzburg, Germany

10) Suda T: Normal haematopoietic stem cells and the stem cell niche. The 11<sup>th</sup> International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, May 18-21, 2011, Edinburgh, UK

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況(計 1 件)

名称: 抗がん剤の効果増強剤

発明者: 齊藤秀、小坂威雄、永松剛、堀本勝久、大家基嗣、須田年生

権利者:(出願中)

種類: 特許

番号: 特願 2012-127405

出願年月日: 2012-06-04

国内外の別: 国内

○取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ

<http://www.celldiff.med.keio.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

須田 年生 (SUDA TOSHIO)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号: 60118453

### (2) 研究分担者

田久保 圭誉 (TAKUBO KEIYO)

慶應義塾大学・医学部・専任講師

研究者番号: 50502788

### (3) 研究分担者

永松 剛 (NAGAMATSU GO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号: 70453545

### (4) 研究分担者

細川 健太郎 (HOSOKAWA KENTARO)

慶應義塾大学・医学部・特任助教

研究者番号: 90569584