

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	細胞分裂制御（対称・非対称分裂）の操作による造血幹細胞増幅
研究機関・部局・職名	慶應義塾大学・医学部・専任講師
氏名	新井 文用

【研究目的】

造血幹細胞は対称、あるいは非対称分裂を行い、2個の幹細胞を生み出す自己増幅、1個の造血幹細胞と1個の分化細胞を生み出す、あるいは2個の分化した娘細胞を生み出すことにより造血システムを維持している。しかしながら、造血幹細胞の対称・非対称分裂を制御するメカニズムについては不明な点も多い。我々は、造血幹細胞のニッチからのシグナルが造血幹細胞の分裂パターンを制御に関わり、幹細胞数と前駆細胞数のバランスに維持に貢献していると考えた。これまでに造血幹細胞のニッチとして内骨膜ニッチと血管性ニッチが同定され、さらに多様なニッチ細胞が造血幹細胞の維持に関わっていることが明らかとなっている。造血幹細胞の自己複製の分子機構を理解し、これを幹細胞増幅に繋げるためには、幹細胞の細胞分裂制御機構を明らかにする必要があり、造血幹細胞とニッチ細胞の相互作用が細胞分裂（対称・非対称分裂）パターンの制御にいかに関わっているのかを明らかにすることは極めて重要な課題である。

そこで、本研究においては以下の点を目的として研究を進めた。

- 造血幹細胞およびその娘細胞（paired daughter cell: PDC）の遺伝子発現を単一細胞レベルで網羅的に解析することにより、造血幹細胞の対称・非対称分裂にそれぞれ特徴的な遺伝子発現の規則性を同定し、幹細胞分裂を規定する分子機構を明らかにする。
- 次に、造血幹細胞分裂の対称・非対称性を生み出す細胞内在性因子、および外的因子（ニッチ）の機能を明らかにする。
- さらに、これまでの造血ニッチ制御に関する研究成果を応用し、造血幹細胞の培養条件を最適化することにより、細胞分裂の操作技術を確立し、造血幹細胞の体外増幅（自己複製分裂の誘導）を目指す。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】
① 総合所見
<p>造血幹細胞の細胞分裂制御において、細胞の対称・非対称を制御するメカニズムは造血システムの維持において重要であるが、不明な点も多い、本研究者らは、造血幹細胞の自己複製の分子機構の解明及び体外増殖を目指し、幹細胞の対称・非対称分裂の分類システムの構築、ニッチ因子としての Angpt1 の同定、対称分裂の誘導遺伝子の同定、PEG-hydrogel マイクロアレイでの造血幹細胞の培養技術の確立など所期の成果が得られているが、今後、ヒト造血幹細胞の対外増幅に向けての造血幹細胞の分裂様式をコントロールする培養系の確立が望まれる。</p>

② 目的の達成状況
<p>・所期の目的が <input type="checkbox"/>全て達成された ・ <input checked="" type="checkbox"/>一部達成された ・ <input type="checkbox"/>達成されなかった)</p>
<p>本研究で、1 個の造血幹細胞から生じた 2 個の娘細胞についての遺伝子発現を PDC 解析などにより解明し、幹細胞の対称・非対称分裂に分類するシステムを構築した。これを用いて造血幹細胞の対称分裂にニッチ因子としての Angpt1 の同定に成功した。さらに、対称分裂の誘導遺伝子を同定すると共に、PEG-hydrogel マイクロアレイによる造血幹細胞の培養技術の確立など、ほぼ所期の目的は達成されているが、造血幹細胞の細胞分裂における Angpt1 の機能解析、人工ニッチの構築による自己複製の誘導、PDC の機能解析、MTM による対称分裂関連因子の細胞内導入など残された課題がある。</p>

③ 研究の成果
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が <input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p>
<p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が <input type="checkbox"/>創出された ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されなかった)</p>
<p>・当初の目的の他に得られた成果が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p>
<p>幹細胞の分裂を対称・非対称分裂に分類するシステムの構築は先進的で優位性も高い。PDC の遺伝子発現解析技術の確立はこの領域の研究に極めて有用であるが、具体的な成果は Angpt1 のニッチ因子としての同定のみで、ブレークスルー成果は得られていない。細胞に高率に蛋白を導入できるMTM法は、幹細胞の培養・増殖技術につながる可能性があり当初の目的外の成果である。</p>

④ 研究成果の効果
<p>・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が <input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)</p>

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

造血幹細胞の分裂様式を分類するシステムは、間葉系やES細胞など他の幹細胞にも応用可能であると考えられる。また、PEG-hydrogel マイクロアレイによる造血幹細胞の in vitro 培養系は、再生医療への応用が期待される。

造血幹細胞の体外増殖技術が確立されれば、再生医療が大きく進展する可能性が高い。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究実施体制は役割分担も明確であり、助成金の利活用も適切である。論文発表も論文数計9件、学会発表8件と研究成果は適切に公表されており、一般向けのオープンセミナーの実施や研究室のホームページでの広報など情報発信も適切に行われている。