

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	Thrombopoiein 応答のチューニングを介した造血幹細胞の自己複製制御機構		
研究テーマ (英文)	Self-renewal division of hematopoietic stem cells through tuning Thrombopoietin responses		
研究期間	2018年 ~ 2020年		研究機関名 熊本大学 国際先端医学研究機構
研究代表者	氏名	(漢字)	梅本 晃正
		(カタカナ)	ウメモト テルマサ
		(英文)	Terumasa Umemoto
	所属機関・職名	熊本大学 国際先端医学研究機構・特任准教授	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
	所属機関・職名		

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

本研究では、「造血幹細胞の自己複製能亢進が促される Lnk 欠損時」と「造血幹細胞の自己複製分裂誘導時」に共通して見出された特徴である“ミトコンドリア活性の抑制的制御”が、造血幹細胞の増殖・維持・分化を司るサイトカイン“Thrombopoietin (TPO)”の応答を幹細胞性維持・増殖用にチューニングすることで、自己複製分裂を誘導するメカニズムを明らかにし、造血幹細胞の運命決定機構の本質に迫ることを目的として展開してきた。

最初に Lnk 欠損造血幹細胞における自己複製分裂亢進を確認するため、野生型および Lnk 欠損造血幹細胞を野生型マウス(放射線未照射)移植し、その後 14 日後にドナー細胞の状態を確認した。その結果、移植された Lnk 欠損造血幹細胞は野生型幹細胞よりも、幹細胞分画のみならず、全細胞分画において分裂回数の上昇を確認した。さらに、ドナー細胞中の造血幹細胞の割合を比較したところ、両者で顕著な差は確認されなかった。これらより、Lnk 欠損したでは、細胞の分裂促進が幹細胞数増幅に寄与しているだけであり、細胞運命制御には寄与していなかった。

さらに、TPO 刺激が自己複製に関わる場面として、5-FU 投与後の自己複製分裂時のメカニズムに着目したところ、造血幹細胞はミトコンドリア膜電位が高い状態で分裂しているときは主に幹細胞を、ミトコンドリア膜電位が低い状態で分裂しているときは幹細胞だけでなく前駆細胞も生み出していることを見出した。実際に、未処理マウス(放射線未照射)に造血幹細胞を移植したときにも、分裂した造血幹細胞はむしろより多くの前駆細胞が生み出しており、このときはミトコンドリア膜電位が非常に低いことも確認している。

当初の仮説とは真逆に、造血幹細胞が主に幹細胞を生み出す分裂はミトコンドリア代謝に依存している可能性、また前駆細胞を生み出す分裂はミトコンドリアに依存せずに行われていることが示唆された。さらに、定常状態で低いミトコンドリア膜電位で分裂した幹細胞は主に前駆細胞を生み出すことから、定常状態で幹細胞が分裂しないように制御されている理由の一端も、この現象と関連している可能性が考えられた。また、幹細胞分裂自身は TPO 等のサイトカイン刺激により促されるようであるが、その後の運命は主に他の内因的な制御に依存しているようであった。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）					
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年	巻号	
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年	巻号	
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年	巻号	
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年	総ページ	
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年	総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Thrombopoietin (TPO) is well known as a cytokine to promote self-renewal in hematopoietic stem cells (HSCs). On the one hand, TPO also induce the differentiation into megakaryocytes from HSCs. In this study, to clarify the mechanism how regulate these opposing effects of TPO on HSCs, we focused on the regulation of “the energy metabolism”.

Firstly, we found that Lnk KO mice, which is a model for promoted self-renewing divisions of HSCs in response to TPO, increased HSC number through the progression of cell divisions rather than changing cell fate. In this case, maintained Lnk KO HSCs showed low mitochondrial membrane potential. However, after myeloablation induced by 5-fluorouracil, HSCs underwent self-renewing divisions under enhanced low mitochondrial membrane potential.

These data indicated that the regulation of TPO effects on HSCs is not dependent on the energy metabolism, and suggest the existence of an intrinsic regulatory factor to regulate TPO effect.

共同研究者	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				