

骨髄を透明化することで造血幹細胞の局在を可視化することに成功

1. 発表者：

中内啓光（東京大学医科学研究所 幹細胞治療分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆造血幹細胞特異的な遺伝子を同定し、造血幹細胞特異的に光るマウスを作製した。
- ◆骨髄を透明化することで造血幹細胞の骨髄における局在を明らかにした。
- ◆血液疾患などを治療する革新的な治療方法の開発にとって重要な知見となる。

3. 発表概要：

東京大学医科学研究所の山崎聡助教、中内啓光教授（スタンフォード大学兼任）とスタンフォード大学の James Y. Chen、宮西正憲研究員、Irving Weissman 教授らの共同研究チームは、生体内の全血液細胞を生涯作り出す造血幹細胞（注1）の局在を可視化することに成功した。本研究は骨髄移植などの造血幹細胞を用いる新規治療方法の開発を加速させることが期待される。

本研究は2月11日付けの Nature（オンライン）に掲載される。

4. 発表内容：

研究の背景・先行研究における問題点

造血幹細胞は生体内の全血液細胞を生涯供給する組織幹細胞の1つで、骨髄移植という形で臨床応用されている重要な幹細胞である。骨髄移植をより安全に行うために造血幹細胞を生体外で増やす研究が進められており、骨髄中で造血幹細胞がどのような場所に存在するかを知ることが、その手がかりを得る上で重要であるが、場所を特定する方法はこれまで開発されていなかった。

研究内容

東京大学とスタンフォード大学の共同研究チームは Hoxb5 という造血幹細胞特異的に発現する遺伝子を同定した。また、ゲノム編集技術により赤く光る蛍光タンパク質（注2）を造血幹細胞特異的に発現させたマウスの作製に成功した。作製したマウスの骨髄から細胞を分取し、蛍光強度に分けて放射線照射したマウスに移植を行った結果、強い蛍光を示す細胞のみが全ての血液細胞を長期間供給する造血幹細胞であることが分かった。さらに研究チームは、日本の研究チームが開発した透明化技術を用いて骨髄の透明化（図）に成功し、最新のシートレーザー顕微鏡3次元イメージング技術（注3）を用いることで骨髄内の血管周囲に長期骨髄再構築を可能とする造血幹細胞が局在していることを明らかにした。

社会的意義・今後の予定

本研究により造血幹細胞の動態理解が進み、骨髄移植などの造血幹細胞を用いる新規治療方法の開発を加速させたり、より安全で新しい血液疾患の治療法開発につながることを期待される。また、多能性幹細胞からの血液細胞の分化誘導に関する研究にも重要な知見になると考えられる。

本研究は文科省科学研究費、東京大学医科学研究所スタンフォード大学戦略的パートナーシップ構築プロジェクト、California Institute of Regenerative Medicine, the Virginia and D.K. Ludwig Fund for Cancer Research の援助によって行われた。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Nature」2月11日オンライン版

論文タイトル：**Hoxb5 marks long-term haematopoietic stem cells revealing a homogenous perivascular niche**

著者：James Y. Chen, Masanori Miyanishi, Sean K. Wang, Satoshi Yamazaki, Rahul Sinha,

Kevin S. Kao, Hiromitsu Nakauchi, Irving L. Weissman^{*}

6. 注意事項：

日本時間2月11日（木）午前3時（イギリス時間：10日（水）午後6時）以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先：

東京大学医科学研究所附属幹細胞治療研究センター

教授 中内 啓光（ナカウチ ヒロミツ）

Tel: 03-5449-5330

E-mail:nakauchi@ims.u-tokyo.ac.jp

助教 山崎 聡（ヤマザキ サトシ）

Tel: 03-5449-5129

E-mail:y-sato4@ims.u-tokyo.ac.jp

8. 用語解説：

（注1）造血幹細胞：生体内の全ての血液細胞に分化できる幹細胞。

（注2）赤く光る蛍光タンパク質：赤い蛍光を発する mCherry という名前のタンパク質。

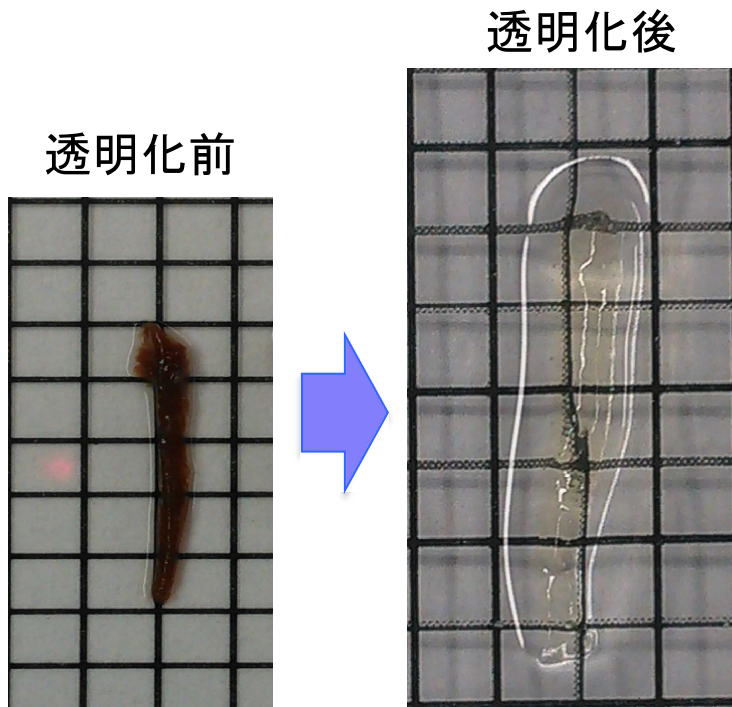
（注3）シートレーザー顕微鏡3次元イメージング技術：シート状のレーザー光を目的の組織に照射することで、短時間で3次元イメージングが可能になる技術。

9. 添付資料：

(図) 骨の中にある髓を透明化

説明：マウスの脛骨から髓を取り出し透明化液に漬け込むことで髓が透明化される。

この技術により透明化されたことでレーザー光が組織の深部まで行き届き 3次元イメージを構築可能になった。



マウスの骨髄から取り出した髓組織を透明化液（Cubic）により透明化した