

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：造血幹細胞のエピジェネティクスとその制御法の創出

2. 研究代表者：岩間 厚志（千葉大学大学院医学研究院 教授）

3. 研究概要

本研究では、組織幹細胞の自己複製能・多能性を規定するエピジェネティクスの理解を通して、iPS細胞から組織幹細胞を誘導するエピジェネティクス制御法の分子基盤を確立し、iPS細胞を用いた再生医療を推進する。具体的には、造血幹細胞を規定する遺伝子発現の制御機構、特にクロマチン修飾を介した制御機構を解明し、iPS細胞のエピジェネティックプログラムを造血幹細胞型へと効率良く書き換える基盤技術の開発を行う。

4. 中間報告結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

造血幹細胞・多能性前駆細胞において分化関連遺伝子のプロモーターが ES 細胞と同様の **bivalent** クロマチン修飾を受けていること、PRC1 の構成成分である Bmi1 の過剰発現により酸化ストレス耐性が付与され、造血幹細胞の自己複製能の維持が強化されること、Hbo1-BRD1/Brpf2 複合体が H3K14 のアセチル化の中心的な活性を担うことを確認したこと、PRC2複合体の構成因子である Ezh1 と Ezh2 の胎仔型および成体骨髄型の造血幹細胞への関与が異なること、TGFβ 阻害剤による造血幹・前駆細胞の誘導効率の上昇、Sox17 による造血前駆細胞増殖の長期活性化への関与等、造血幹細胞の誘導に対して有用な知見を得ている。しかし、本研究の大きな目標である ES/iPS 細胞からの長期に造血を再構築する造血幹細胞の分化誘導にはまだ至っていない。この点に関しては当初の目標には未だ達していない。また、「体細胞の多能性幹細胞へのリプログラミングにおけるポリコム群遺伝子の機能検証」は、既に他のグループから同様の報告がなされたことから中止されている。共同研究グループの江藤グループおよび遠藤グループは、それぞれの研究においてともに岩間グループとの協力の下、ヒト ES/iPS 細胞から造血幹細胞誘導系における培養系の改良および効果のある化合物や遺伝子の検証を進め、それぞれ研究成果も上げており、研究代表者との連携は適切に行われていると判断される。また、これまでの研究費の執行について、特に問題は見あたらない。

4-2. 今後の研究に向けて

クロマチン制御分子 Tif1b/Kap1 の主たる結合部位が **intergenic** な領域であることを見つけているが、その意味や Tif1b/Kap1 の機能の追究、さらには、その造血幹細胞の分化誘導との関係の検討などを進めるべきであろう。また、ヒト ES/iPS 細胞に特異的な lincRNA の網羅的な同定を行っているが、ES/iPS における PRC の機能制御に新知見を与える可能性があるため、これらの lincRNAs の機能解析を進めるべきであろう。iPS 細胞や ES 細胞のエピジェネティクスとより比較し、造血幹細胞特異的なエピジェネティクスをより徹底的に調べる必要があると思われる。ヒト iPS 細胞からの分化誘導については、困難な研究であることは理解されるが、計画策定時の原点に立ち返り、血液細胞のエピジェネティクスだけでなく、より重点を置いていくべきである。競争が激しい分野で苦戦しているようであるが、国際的にも離されているものではないと思われる。ただ、ヒト細胞に関する研究の達成見通しが不透明であると思われるため、改善が必要である。

4-3. 総合評価

Bmi-1 が造血幹細胞の自己複製に重要な役割をもっている事は既にノックアウトマウスの解析および遺伝子の強制発現実験により明らかになっている。しかし、Bmi-1 の過剰発現により酸化ストレス耐性が付与されるという発見は、造血幹細胞の自己複製能の維持強化に対する有効な機序を示唆するものであり評価できる。ヒト ES/iPS 細胞に特異的な lincRNA の網羅的同定に関しては、これからの研究戦略次第で有用な知見が得られる可能性を秘めている。血液細胞の分化機構、エピジェネティクス解析においては十分な業績が認められるものの、ヒト ES/iPS 細胞からの造血系細胞の誘導研究は、従来の研究の延長線を脱することができていないと思われる。iPS 細胞研究の観点からは、他の研究に比較して貢献度・波及効果としては、残念ながら現状それほど高いと言えない。ES/iPS 細胞からの長期再構築能を持つ造血幹細胞の分化誘導は、未だ誰も成し得ていない。競争は激しい分野であるが、どこも長期骨髄再建活性のない造血前駆細胞の誘導に留まっており、重要度は高い課題である。今後も、エピジェネティクス解析にて得られた知見を、論文として発表すると共に、血液細胞への分化誘導の研究に活かしつつ、ブレイクスルーが生まれることを期待したい。