

42 幹前駆細胞の分化・脱分化による組織維持再生制御	中西 未央
----------------------------	-------

**【目的】** 幹細胞と前駆細胞は組織の状態変化に応じて、細胞供給における各々の役割を劇的に変化させる。例えば造血幹前駆細胞の場合、定常状態では幹細胞がほとんど造血に貢献せず、各種の前駆細胞が活発に自己複製・分化して造血を担う。これに対し、放射線照射した骨髄への移植時や薬剤による骨髄破壊後の組織再生時には、幹細胞が活発に自己複製・分化して造血と骨髄再生に寄与する。このような幹前駆細胞間の活性バランスの変化は、消化管上皮や表皮などでも観察されており、組織の状態変化に応じた幹前駆細胞間の活性バランス調節が恒常性維持と修復再生制御の鍵であると考えられる。しかし、このような幹前駆細胞間のバランス制御メカニズムは明らかになっていない。我々は最近、ヒト多能性幹細胞（ES 細胞および iPS 細胞）の一部に、前駆細胞様の特徴をもつ細胞を見出し、これを多能性創始細胞（ファウンダー細胞）と名づけた。予備的解析の結果興味深いことに、ファウンダー細胞は分化関連遺伝子の発現にもかかわらず、幹→前駆（ファウンダー）細胞への分化だけでなく、前駆→幹細胞への脱分化も可能である事が示された。この結果は多能性幹細胞集団において、幹細胞から前駆細胞への分化が可逆的であり、幹前駆細胞が互いに分化と脱分化を繰り返して動的なバランス制御を行っている事を強く示唆する。そこで本研究では、我々が多能性幹細胞集団で確立したモデルを組織幹前駆細胞（特に造血幹前駆細胞）へと敷衍し、幹前駆細胞が分化・脱分化により互いのバランスを動的に変化させ、組織維持や再生を制御することを明らかにし、その未知の相互制御メカニズムを解明することを目的とした。

**【方法】** ヒト ES 細胞社会で観察された幹前駆細胞間の分化・脱分化を介したバランス制御が、マウス造血系でも起こり得るかを、近年確立された造血幹細胞 *ex vivo* 培養法をもちいて調べた。また造血幹・前駆細胞の相互作用が互いの分化・脱分化に及ぼす影響を幹・前駆細胞（識別のためコンジュニックマウスから分離）の共培養実験で調べた。次に、造血幹細胞が前駆細胞の脱分化を制御する未知のシグナルを、造血幹前駆細胞 1 細胞 RNAseq データをもちいて予測した。さらに骨髄切片の多重免疫染色・共焦点顕微鏡観察により、造血幹前駆細胞の相対的位置関係を調べた。

**【結果】** マウスの 4 種の前駆細胞のうち巨核球・赤血球系前駆細胞（MPP2）の一部が、造血幹細胞と同じフェノタイプへと自発的に脱分化しうることが示された。さらに幹細胞との共培養によって前駆細胞の脱分化が減少したことから、幹細胞に由来するシグナルによって前駆細胞の脱分化が抑制されている可能性が示唆された。幹細胞と巨核球・赤血球系前駆細胞とに特異的に発現する遺伝子を抽出し、幹細胞由来の脱分化制御シグナルのリガンド：レセプター候補を予測した結果、造血幹細胞から前駆細胞への脱分化制御シグナル候補として直接的な細胞接触（cell-cell interaction）を介したものが多数同定された。実際に組織学的解析により、マウス・ヒト骨髄で造血幹前駆細胞が数～十数細胞の密接したクラスターを形成していることが初めて明らかとなった。

幹前駆細胞による組織維持・再生制御の新モデル

