

## 平成13年度十全医学会総会・学術集会報告

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/4629">http://hdl.handle.net/2297/4629</a>

## 平成13年度 十全医学会総会・学術集会報告

平成13年度 十全医学会総会次第

日 時 平成13年6月2日(土) 午後1時～午後1時15分  
場 所 金沢大学医学部記念館

- 
- I・会 長 挨拶  
II・庶 務 報 告  
平成12～13年度事業計画および報告  
III・会 計 報 告  
1. 平成12年度決算報告  
2. 平成13年度予算計画  
IV・編 集 報 告
- 

### I. 会 長 挨拶

小林 勉会長はイギリスの学会(於:エディンバラ)の招待講演のため出張中であられたため、河崎一夫副会長が挨拶された後、議長となられ、議事を進行された。

### II. 庶 務 報 告

田中重徳(庶務理事)が平成12・13年度事業として、次の報告をした。

#### (1) 十全医学会の会員数と名誉会員について

会員数は平成13年3月1日現在で、2,328名(学外 1,882名、学内 446名)である。名誉会員は西田尚紀名誉教授、岡田晃名誉教授と山口成良名誉教授である。

(2) 役員人事については後頁の役員一覧表(席上配布,平成13年5月1日現在)に記載されるとおり(任期は平成13年1月1日から平成14年12月31日まで)。平成13年4月1日より、磨伊正義教授(前がん研究所所長)の後任として山本健一教授(がん研究所所長)が副会長に就任された。新評議員として、井関基宏教授、稲葉英夫教授、角谷真澄(信州大)、川筋道雄教授(熊本大)、藤原勝夫教授、古林秀則教授(大分医大)、向田忠史教授、渡邊 剛教授〔50音順〕が就任された。

#### (3) 会議の開催について

平成12年度において、総会・学術集会は平成12年6月3日、理事会は平成12年2月9日と同年11月20日、評議員会は2回(平成12年3月1日と同年12月6日)、学術集会委員会(委員長山下純宏教授)は平成12年10月10日に開催された。

(4) 平成13年度の事業計画(案)については、平成12年度と基本的に同じ。

以上が承認された。

### III. 会 計 報 告

中沼安二会計担当理事が提出された平成12年度十全医学会決算、特別基金報告および備品充実引当金の報告書(後頁の別表資料)に基づいて説明され、承認された(当該の資料内容については、平成13年1月19日に、監事の井関尚一教授と唐澤忠宏助教授の監査を受けた)。引き続き平成13年度の予算(案)が提案され、承認された。

### IV. 編 集 報 告

福田龍二編集担当理事より提出頂いた資料に従い、田中重徳が時間の都合により代行させて頂き、以下の報告を行った。福

田龍二教授は質問等に対応されるためご在席下さった。平成13年度より編集担当理事として、山本健一教授の後任として向田忠史教授が就任された。編集委員は井関尚一教授、太田哲生助教授、加藤 聖教授、小林健一教授、長井雅子教授、並木幹夫教授、森 厚文教授、小田恵夫助教授〔役職、50音順〕である。平成12年度において、金沢大学十全医学会雑誌は第109巻1号から6号まで刊行され、掲載論文数は39であり、論文原稿受付から受理までの期間は平均2ヶ月半であった。

### 学術集会報告

総会に引き続いて、午後1時15分より医学部記念館において「再生医学と幹細胞」という主題の下、学術集会(シンポジウム)が行われた。当学術集会の企画と準備等々において、集会担当理事の山下純宏教授と清水賢己助教授、座長の中尾眞二教授と浅野秀雅教授と集会担当の分野(旧講座)の先生方、そして事務担当の御福美香さんの多大な尽力を頂いた。また、各分野(同)と会社から協賛を頂いた。本年度も、早期にポスターを提示し、和文抄録(参考文献等も入れ、更に内容を充実した。)を作製し、全講座・分野に予め送付した。また、会場においても配布した。

まず、河崎一夫副会長が挨拶の後、シンポジウムの趣旨を説明をされた。そして、多忙の中、遠路来沢された4人の講師と学内から選ばれた指定発言の先生にお礼の言葉を述べられた。続いて、シンポジストの講演に移った。セッションⅠでは、浅野秀雅教授が座長・指定発言者として座長席に着かれ、中辻憲夫先生(京都大学再生医学研究所教授)を紹介された。中辻先生は「多能性幹細胞(ES細胞)と生殖系列細胞の発生分化と再生医学」と題して講演された。続いて、浅野先生が指定発言をされた。セッションⅡでは、山下純宏教授が座長席につかれ、中福雅人先生(東京大学医学系研究科助教授)が「脳の発生から再生へ:神経幹細胞の分子生物学と臨床応用に向けた展望」と題して、講演された。続いて、長谷川光宏助教授が指定発言をされた。25分間のコーヒープレイクの後に、セッションⅢに移った。高倉伸幸教授が座長席に着かれ、横田 崇教授(東京大学医科学研究所教授)を紹介された。横田先生は「胚性幹(ES)細胞の未分化状態維持機構の解明」と題して講演された。

セッションⅣでは、中尾眞二教授が座長席につかれ、須田年生先生（熊本大学発生医学研究センター教授）が「造血と血管の組織構築」と題して、講演された。セッションが終了した後、全体討論に入り、活発な質疑応答がなされた。最後に、副会長の河崎一夫教授が講師にお礼の言葉を述べられ、午後6時20分に閉会した。参加者は約152名であり、意義深い学術集会（シンポジウム）であった。（文責：田中重徳）

#### 多能性幹細胞 (ES細胞) と生殖系列細胞の発生分化 と再生医学

京都大学再生医科学研究所・発生分化研究分野

中 辻 憲 夫

哺乳類の初期胚に存在し、生殖細胞および体細胞系列両方の幹細胞である多能性幹細胞は、胚発生に従って様々な体細胞系列への分化と同時に始原生殖細胞を生み出して生殖細胞の基を作る。多能性幹細胞と生殖細胞は多くの共通性を持ち、特定の培養条件下では始原生殖細胞から多能性幹細胞 (EG細胞) への変換も起きる。初期胚細胞の多能性を保持した胚性幹細胞株 (ES細胞株) が樹立され、これまではマウスにおける遺伝子改変系統の作出などの基礎研究に用いられてきたが、最近発表されたヒトES細胞株樹立によって、全ての細胞種に分化する能力をもつ多能性幹細胞の移植再生医療への応用の可能性が注目されている。

我々の研究室では、これまでに様々な系統マウスに由来する胚盤胞を用いてES細胞株の樹立を行ってきた。多方面の研究に適したC57BL/6系統や、脳機能面で野生型に近い性質を保持すると考えられるアジア産野生鼠由来近交系統からもES細胞株樹立を行なって、数個の胚盤胞のみを使っても確実に細胞株を得ることが可能になっている。またES細胞と似た性質を持つ細胞株が始原生殖細胞から樹立可能で、EG細胞と呼ばれている。ES細胞の培養条件を変えたり細胞塊を作らせたりすると、様々な細胞種に分化させることが可能である。例えば、

造血系や神経系細胞、心筋細胞を分化させることができる。

ES細胞株をヒト胚から作ることが出来れば細胞移植などに利用できるであろう。Thomsonらは、まずサル胚盤胞からES細胞株樹立を行い1995年に発表した。そして同様の方法でヒト胚盤胞からES細胞株を樹立した。一方Gearhartらは、中絶胎児から単離した始原生殖細胞からEG細胞株を樹立した。我々は最近、実験動物として使われているカンクイザルの体外受精卵に由来する胚盤胞からのES細胞株の樹立に成功した。免疫不全マウスに移植すると多種類の組織を含むテラトーマを形成し多分化能が確認できた。このようなヒト多能性幹細胞を培養下で分化させて、パーキンソン病治療におけるドーパミン産生神経細胞の脳内移植などへの応用に向けた研究が進められている。

ところで細胞移植を行う場合に問題になるのが、移植免疫による拒絶反応をどう克服するかという点である。現在行われている移植では組織適合抗原型 (HLA型) が出来るだけ一致するドナーを見つけて細胞や臓器の提供を受ける方法が取られている。ヒトES細胞株を移植治療に用いる場合、マウスES細胞株で広く行われている相同遺伝子組換えを利用した遺伝子ターゲティング法を駆使して多種類の抗原型をもつ細胞を作ることで解決できるかもしれない。もうひとつの方向としては、移植を必要とする患者の体細胞核を、除核卵子に移植することによって受精卵を作り、初期胚まで発生させたのちにES細胞株を樹立する方法である。もし子宮への移植によって動物個体を作らせれば個体のクローニングになるが、この場合は初期胚の段階まで発生させるだけで未分化幹細胞を取り出してES細胞株樹立に用いることになる。しかしながら、ES細胞株樹立に使用するためにヒト初期胚を新たに作ることになるので、不妊治療のために作られたが結果的に使用されなかった凍結ヒト胚を使用する場合に比較して倫理的ハードルは高いが、最近英国ではこのような研究が許可されることになった。

大学院生には私の研究室のホームページ

<http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/rc01/>も見ただけだと有り難いです。

#### 参 考 文 献

1. 中辻憲夫：発生工学のすすめ。実験医学バイオサイエンスシリーズ (羊土社)。第11巻、(1993)。
2. 中馬新一郎、中辻憲夫：胎仔生殖系列細胞の発生と操作。遺伝子医学2000年5月号、vol.4 (2) 264-268 (2000)。
3. 中辻憲夫：ヒト多能性幹細胞株 (ES・EG細胞株)。蛋白質核酸酵素。臨時増刊号「再生医学と生命科学」(編者 浅島誠・岩田博夫・上田 実・中辻憲夫) 2040-2046 (2000)。
3. 中辻憲夫、末盛博文：ヒトES細胞とガイドライン。最新医学別冊「再生医学-21世紀の医学を展望する」31-43 (2000)。
3. 中辻憲夫：ヒト胚性幹細胞と再生医学。最新医学56 (1) 85-91 (2001)。



神経幹細胞の分子生物学  
—脳の発生学から再生医学へ—

東京大学大学院医学系研究科 神経生物学

中 福 雅 人

完成された哺乳動物の脳は、特定の部域ごとに異なる形態と機能を持つ極めて多種・多様な細胞から構成されている。この多様な脳細胞を生み出す分子メカニズムの解明を目指す神経発生学は、神経科学における重要な研究分野のひとつである。

脳神経系の発生原基は、胎児外胚葉の背側部に形成される神経板と呼ばれる1層の上皮組織である。完成された脳の複雑さに比べて、この発生原基は一見して極めて小さくまた単純である。神経板を構成する細胞は神経上皮細胞と呼ばれ、最終的に脳を構成するニューロン、グリアとはその性質が大きく異なる。最近、この神経上皮細胞の少なくとも一部が、いわゆる幹細胞としての性質を有することが、様々な研究により明らかになってきた<sup>1,2</sup>。脳神経系の幹細胞、すなわち神経幹細胞は、自己複製によって増殖を繰り返す能力とともに、最終的に成体の脳を構成するニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトのいずれにも分化する多分化能を持つ細胞である。

発生期に存在する神経幹細胞は、脳の形態形成に極めて重要な役割を果たしている。胎生初期のラットの脳を構成する細胞は、胎児あたり約1万個しか存在しないが、最終的に脳を構成する細胞は100億以上に及ぶ。このような爆発的な細胞数の増加には、幹細胞の持つ増殖能、自己複製能が大きく貢献している。また脳の発生過程では、特定の領域・部位を構成する細胞が特定の時期に特定の数だけ生み出され、全体として統合された形態形成が進行する。神経幹細胞は領域毎に特定の性質を獲得し、その多分化能により多様なニューロン、グリアを規則正しく生み出していく源となっている。現在、発生学の分野では、この幹細胞の増殖と多様な細胞への分化の機構について、分子レベルでの理解が急速に進みつつある。

さらに最近、発生期の脳に見出された幹細胞と類似した細胞



が、実は完成された齧歯類の脳内にも存在することが明らかとなってきた<sup>3,4</sup>。同様の知見は、現在ではヒトやサルといった霊長類でも広く知られている。また、これまで鳥類以下の動物種に特有の現象と考えられてきた、成熟個体における持続的なニューロンの新生が、ヒトを含む哺乳動物においても一般的な現象と考えられるようになってきた。齧歯類では嗅球や海馬のニューロンが、またマカクザルでは大脳皮質連合野のニューロンが、それぞれ成体において新たに生み出されているという。これらのニューロンは、成体内に残存する神経幹細胞の持続的な分化によって生み出されると考えられている。

このような基礎医学の進歩を受けて、神経幹細胞に関する研究は、現在さらに「脳の再生医学」という新たな可能性を開きつつある<sup>5,6</sup>。神経組織学の祖Cajal以来、一世紀近くにわたって「脳は再生しない」と長らく信じられてきた。実際、現在克服の困難な疾患とされているパーキンソン病、アルツハイマー病などの神経疾患では、脳内の特定のニューロンが加齢とともに不可逆的に失われていくことがその原因となっている。しかしながら、発生過程で脳を構築する働きを持つ神経幹細胞が成熟個体の脳内に残存し、少なくとも一部の領域では絶えず新たなニューロンを生み出す能力を保持しているという知見は、この定説を覆すものとして捉えることが出来る。神経幹細胞を用いて損傷や変性によって失われた脳細胞を再生、修復するという、新しい医学の道が開けてきたのである。困難な脳神経疾患に対して神経幹細胞を移植することによる治療を目指す試みが、現在世界中の多くの研究者によって真剣に模索され始めている。

本講演では、基礎医学、臨床医学の両面から現在大きな注目を集めている神経幹細胞について、その分子・細胞生物学的な性質に関する我々の最近の研究成果を交えながら解説する。また、神経幹細胞の基礎研究から得られた知見を、脳の再生医学へと応用していくための試みについても紹介したい。

参 考 文 献

1. 中福雅人：神経研究の進歩 39: 767-784 (1995).
2. 中福雅人：神経研究の進歩 43: 863-870 (1999).
3. Temple S. & Alvarez-Buylla, A.: *Curr. Opin. Neurobiol.* 9: 135-141 (1999).
4. Svendsen C. N. & Smith A. G.: *Trends. Neurosci.* 22: 357-364 (1999).
5. 中福雅人：神経幹細胞—脳の再生医学への応用 脳神経外科の最先端 No.2 (先端医療技術研究所編) 192-199 (2000).
6. Gage F. H.: *Science* 287: 1433-1438 (2000).

胚性幹 (ES) 細胞の未分化状態維持機構の解明

東京大学医科学研究所 幹細胞シグナル分子制御

横 田 崇

胚性幹 (ES) 細胞は LIF の作用により未分化状態 (多分化能) を維持し、自己複製が可能である。LIF 受容体は LIF に結合する LIF 受容体  $\beta$  鎖 (LIFR) とシグナル伝達分子である gp130 から構成される。内在性の LIFR と独立に LIF 受容体シグナルを活性化するために、我々は細胞外領域をヒト GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖または  $\beta$  鎖、膜貫通領域および細胞内領域をマウス LIFR  $\beta$  または gp130 としたキメラ受容体を作製した。キメラ受容体の組み合わせのうち hGMR  $\alpha$  / mLIFR + hGMR  $\beta$  / mgp130 または hGMR  $\alpha$  / mgp130 + hGMR  $\beta$  / mgp130 を遺伝子導入された安



定形質ES株はヒトGM-CSF依存的に未分化状態を維持することが明らかとなった。一方、キメラ受容体 (hGMR  $\alpha$ /mLIFR + hGMR  $\beta$ /mLIFR) およびヒトGM-CSF受容体 ( $\alpha$ 鎖および $\beta$ c鎖) を遺伝子導入された安定形質ES株では、ヒトGM-CSF依存的にレセプターのチロシン酸化のシグナルは伝達されるが、未分化状態を維持することはできなかった。さらに、シグナル伝達分子STAT3の活性化と未分化状態維持との間に相関関係があることが明らかとなった。これらの結果は、ES細胞の未分化状態維持シグナルは、主にgp130から伝達されることを示している。さらに、ES細胞の自己複製機構を解析するうえでこれらのキメラ受容体が大変有用であることを示している。

上記の結果からgp130の細胞内領域がES細胞の自己複製に重要な役割を持つことが示唆されたことから、gp130を介するどのシグナル経路がES細胞の自己複製に寄与するかを検討した。キメラ受容体 (hGMR  $\alpha$ /mgp130 + hGMR  $\beta$ /mgp130) を用いたgp130細胞内領域の変異体解析から、STAT3の活性化に必要なチロシン残基がES細胞の自己複製シグナル伝達に必須であることが明らかとなった。また、SHP-2およびMAPキナーゼの活性化に必要なチロシン残基は必須ではなかった。さらに、STAT3とエストロゲン受容体のホルモン結合領域を結合した融合遺伝子を作製した (STAT3ER)。STAT3ERは合成リガンドである4-ヒドロキシタモキシフェン (4HT) 存在下でES細胞においてSTAT3の標的遺伝子の一つであるjunBの発現を誘導した。この結果は、STAT3ERが誘導的活性化型分子であることを示す。

STAT3ERを遺伝子導入したES細胞を4HT存在下に培養したところ未分化状態を維持できることが明らかとなった。これらの結果および他の報告と合わせると、STAT3の活性化がES細胞の未分化状態の維持に必須で充分であることを強く示唆する。

さらに、このシステムでES細胞の多分化能をどの程度まで維持できるのかを調べるために、4HT存在下で培養したES細胞

を胚盤胞に注入して仮親マウスの子宮に戻した結果、ES細胞の寄与率の高いキメラマウスが得られた。詳細な解析の結果、注入したES細胞は全身のあらゆる細胞に分化していた。実際、一部のキメラマウスの親からは、ES細胞由来の形質 (アグーチ色の毛色) を引き継いだ子供が誕生し、ES細胞がキメラマウスの生殖系細胞にも分化していることが証明された。これらの結果は、転写因子STAT3を活性化しさえすればマウスES細胞の多分化能を完全に維持できることを示している。

マウスES細胞においては、STAT3という転写因子を活性化することによって未分化状態を維持できることが明らかになった。興味深いことに、STAT3はより分化した細胞では逆に分化誘導活性を持ち、ES細胞での分化抑制活性とは全く逆の活性を持つ。同じ転写因子の活性化に伴う細胞応答がなぜこれほどまでに多様性に富むのかは、解明すべき重要な課題であろう。また、ES細胞やEG細胞で特異的に発現している転写因子Oct-3/4は、その一定量の発現が、内部細胞塊の形成、ES細胞の未分化状態の維持に必須であることが明らかにされている。LIFあるいはSTAT3のシグナルは、Oct-3/4と協同する未知の因子の発現を維持することにより、分化抑制に働いていると推測される。今後、STAT3の下流遺伝子 (群) でOct-3/4と協同する因子の同定によって、ES細胞が未分化状態を維持するメカニズムの核心に迫ることができると期待される。

しかし一方で、ヒトやサルといった霊長類ES細胞の未分化状態はLIFで維持することができず、フィーダー細胞からの未知のシグナルを必要としていることも明らかになってきた。したがって、再生医療に結びつくヒトES細胞を制御する技術の開発に当たっては、そういったシグナル伝達系の解明も必要になってくると思われる。

#### 参考文献

1. Nakamura, T., Arai, T., Takagi, M., Sawada, T., Matsuda, T., Yokota, T. and Heike, T. A selective switch-on system for self-renewal of embryonic stem cells using chimeric cytokine receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 248: 22-27, 1998.
2. Tomida M, Heike T and Yokota T: Cytoplasmic domains of the leukemia inhibitory factor receptor required for STAT3 activation, and inducing differentiation and growth arrest of myeloid leukemic cells. *Blood*, 93: 1934-1941, 1999.
3. Matsuda T, Nakamura T, Nakao K, Arai T, Katsuki M, Heike T and Yokota T: STAT3 activation is sufficient to maintain an undifferentiated state of mouse embryonic stem cells. *EMBO J*, 18:4261-4269, 1999.
4. Takagi M, Nakamura T, Sawada T, Nozaki-Ukai M, Nakahata T, Yokota T and Heike T: Chimeric cytokine receptor can transduce expansion signals in interleukin 6 receptor alpha (IL-6Ralpha)-, IL-11Ralpha-, and gp 130-low to -negative primitive hematopoietic progenitors. *Mol Biol Cell*, 10: 3633-3642, 1999.
5. Nishinakamura R, Matsumoto Y, Matsuda T, Ariizumi T, Heike T, Asashima M and Yokota T: Activation of Stat3 by cytokine receptor gp 130 ventralizes *Xenopus* embryos independently of BMP-4. *Developmental Biol.* 216: 481-490, 1999.

6. 高木峰生, 平家俊男, 横田 崇 (1996) サイトカインレセプター遺伝子導入による血液幹細胞の増殖分化制御. 転写因子-生物機能調節の要. 蛋白質-核酸-酵素. 共立出版. 41 (8): 1297-1305.
7. 平家俊男 (1998) 再生医学とサイトカイン: BIO Clinica 13 (6): 53-61 北隆館.
8. 高木峰生, 平家俊男, 横田 崇 (1999) キメラレセプターを用いた造血幹細胞の増殖・分化機構の解析. 造血幹細胞をみぐる研究の新展開 '99-2000. 実験医学. 17 (9): 1099-1104 羊土社.
9. 松田孝彦, 平家俊男, 横田 崇 (1999) ES細胞の多分化能を維持するシグナル. シグナル伝達総集編. 実験医学. 17 (14): 1902-1910 羊土社.
10. 西中村隆一, 松田孝彦, 横田 崇 (2000) ES細胞および初期発生における gp 130/Stat3. 実験医学. 18 (15): 2051-2058 羊土社.
11. 松田 孝彦, 赤木紀之, 白田雅幸, 横田 崇 (2001) ES細胞の未分化状態維持機構. 実験医学 19 (3): 330-338 羊土社.

#### 造血と血管新生の組織構築

熊本大学・発生医学研究センター・造血発生分野

須田 年生

幹細胞は多分化能を有すると同時に、幹細胞が幹細胞を産み出すという自己複製能をもつと考えられる。このような幹細胞システムによって産生される細胞群には、血液細胞・表皮細胞・消化管粘膜細胞・精巣生殖細胞などがある。幹細胞が、組織構成細胞全体に占める割合は低く、例えば、造血幹細胞は、有核細胞105個に一個の低頻度でしか存在しない。しかし、多様な単クローン抗体や幹細胞特有の薬剤排出活性を利用して、蛍光励起細胞分離技術 (FACS) などで幹細胞を分離することが可能となっている。幹細胞は、細胞回転が極めて遅く、その

集団の一部が細胞周期に入った後、高い増殖能が示される。従って、幹細胞のテロメラーゼ活性は高いと考えられる。幹細胞がどのような刺激で増殖・分化を開始するのか、娘細胞における不均等性分裂、あるいは自己複製 (Birth) と細胞分化 (Death) の2方向分岐がどのような機構で生じるのかは重要な課題である。幹細胞が各組織において存在する位置はほぼ特定されていて、周辺細胞との相互作用、サイトカインなどの受容体においてその増殖・維持に特別な環境があると考えられる。幹細胞には可塑性があり、細胞の系統を超えた分化があり得ることが示されている。

幹細胞の属性としては、自己複製が最重要であるが、その分子機構へのアプローチは未だ進んでいない。造血システム以外の幹細胞システムでは、幹細胞の存在部位が明らかにされている。すなわち、皮膚では基底層、毛根ではバルジとよばれる部位、消化管ではクリプトの傍底部、脳では脳室下層、精巣では、精細管最外層部に幹細胞が存在するとされている。この幹細胞が、維持され増殖する部位には、それを可能にする分子基盤が存在すると考えられる。それらを、生態学的適所という意味でニッチ (Niche) と呼んでいる。このニッチを解析することは、幹細胞の自己複製を解明することにつながると考えている。前駆細胞の分化においても、ニッチは1960年代より提唱されている。すなわち、マウス脾臓では、骨髄よりも、赤血球産生が優位であり、これは、普遍的に存在すると考えられるエリスロポエチンでは説明できない。恐らくは、脾臓ストローマ細胞に膜結合型の分子が存在し、そのものが、赤血球産生刺激に働いているのであろう。マクロファージも環境によって最終分化が多様で、脳ではミクログリア、肝臓では、クッパー細胞、骨では、破骨細胞に分化する。最近、骨における破骨細胞への分化は、骨芽細胞に発現する膜結合型のリガンドであるRANKLによって決定されていることが明らかとなった。このような例から類推して、幹細胞のニッチは存在するはずであり、恐らく細胞接着が重要な要素と考えられる。本講演においては、幹細胞の自己複製が細胞接着とリンクするという点を強調したい。造血幹細胞にはTIE2受容体が発現していて、アンジオポエチンの刺激により、フィブロネクチンへの細胞接着性が増大し、それが、未分化性維持に関与していると考えられる。造血幹細胞の可塑性についても言及する予定である。

骨髄移植症例において、ドナー骨髄細胞が、血液細胞の他、筋・肝・皮膚・毛根・消化管上皮さらには気管上皮細胞に分化していることが、Y-bodyを指標として証明された。神経幹細胞が造血を再構築するという論文以来、造血→筋、筋→造血、造血→肝、さらに最近、造血→神経、毛根→造血など、幹細胞の可塑性に関する論文が陸続と発表されている。あたかも、幹細胞が、組織・臓器の欠陥を補正するために転換しているように見える。約20年前、江口吾朗らによってイモリの色素細胞上皮がレンズに分化転換 (trans-differentiation) することが、in vivoおよびin vitroで示されている。これはまさに色素細胞自体が色素を失って未分化な細胞となり (脱分化: de-differentiation) 再びレンズ細胞に再分化した (re-differentiation) ものである。この再生も、虹彩上縁部の色素細胞上皮の障害という外的刺激が加わって起きるわけで、恒常的に色素細胞上皮がレンズに転換する割合は極めて低い。骨髄移植症例において、ドナー骨髄細胞が入れ替わるのは、いずれも Graft versus Host Reaction (GvHR) が高頻度に起きる組織であ



る。すなわち、GvHRによる免疫細胞浸潤により既存組織が破壊され、その再構築の際に分化転換・再生が起きるのではないかと考えられる。免疫細胞が浸潤し、それらから産生されるプロテアーゼによって細胞基質が破壊された後、組織再構築が起きる。逆に、組織構築の強固な臓器においては、再生という生命現象は起こりにくいように思われる。本講演では、分化転換を含む再生と組織構築の破綻の関連について、考察を加える予定である。

#### 参 考 文 献

1. Takakura N, Huang X-L, Naruse T, Hamaguchi I, Dumont DJ, Yancopoulos GD, Suda T: Critical role of the TIE2 endothelial cell receptor in the development of definitive hematopoiesis. *Immunity*, 9: 677-686, 1998.
2. Hamaguchi I, Huang X-L, Takakura N, Tada J-i, Yamaguchi Y, Kodama H, Suda T: In vitro hematopoietic and endothelial cell development from cells expressing TEK receptors in murine aorta-gonad-mesonephros region. *Blood*, 93: 1549-1556, 1999.
3. Arai F, Miyamoto T, Ohneda O, Inada T, Sudo T, Brasel K, Miyata T, Anderson DM and Suda T: Commitment and differentiation of osteoclast progenitor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor kB (RANK) receptors. *J Exp Med*, 190: 1741-1754, 1999.
4. Takakura N, Watanabe T, Suenobu S, Yamada Y, noda T, Ito Yk, Satake M, Suda T: A role of hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. *Cell*, 102: 199-209, 2000.
5. Suda T, Takakura N, Oike Y: Hematopoiesis and angiogenesis. *Int J Hematol*. 71: 99-107, 2000.
6. Hsu H-C, Ema H, Osawa M, Nakamura Y, Suda T, Nakauchi H: Hematopoietic stem cells express Tie-2 receptor in the murine fetal liver. *Blood*, 96: 3757-3762, 2000.
7. Miyamoto, T, Arai F, Ohneda O and Suda T: Multinuclear Osteoclast formation requires cell adhesion in the presence of M-CSF and RANKL. *Blood*, 4336-4343, 2000.