

## 研究成果報告書

研究テーマ (和文)	造血幹細胞の試験管内誘導法の開発		
研究テーマ (英文)	In vitro generation of hematopoietic stem cells from pluripotent stem cells		
研究期間	2021年～2024年	研究機関名 熊本大学、東京女子医科大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	横溝 智雅
		(カタカナ)	ヨコミゾ トモマサ
		(英文)	Tomomasa Yokomizo
	所属機関・職名	東京女子医科大学・講師	
共同研究者  * 2名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に3人目以降を追記してください。	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			
概要 (600字～800字程度にまとめてください。)			
<p>本研究計画の最終的な目標は、多能性幹細胞からの造血幹細胞の誘導である。造血幹細胞の発生する胎児環境を、試験管内において完全に再現(模倣)することができれば、この目標は達成される。そこで、まず、模倣する対象である胎児環境について詳細に知るために、マウスにおける造血幹細胞の発生過程の解析をおこなった。細胞系譜追跡実験や、各種遺伝子改変マウスを用いた解析をおこなったところ、造血幹細胞と造血前駆細胞は、起源細胞からそれぞれ独立して生み出されていることが明らかとなった。成体骨髄では、造血前駆細胞は造血幹細胞から作られていることから、胎児においても同様の分化過程が想定されていたが、今回の結果はこの想定を覆すものであった。さらに、起源細胞内において造血幹細胞の誘導をおこなう因子の探索をおこない、転写因子 Evi1 を同定した。胎児において Evi1 の発現量を低下させると、造血幹細胞の発生が抑えられ、強制発現により異所性に Evi1 を誘導すると、造血幹細胞の発生が増加した(Yokomizo et al Nature 2022)。これらの結果は、Evi1 が造血幹細胞の起源細胞を同定するマーカーとして有用であることを強く示唆している。今後、Evi1 遺伝子をレポーターシステムとして利用する、あるいは、Evi1 を誘導する方法(サイトカインや薬剤の添加など)を見出すことにより、多能性幹細胞からの造血幹細胞の誘導法開発への応用が期待される。</p>			

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	Independent origins of fetal liver haematopoietic stem and progenitor cells				
	著者名	Tomomasa Yokomizo	雑誌名	Nature		
	ページ	779 ~ 784	発行年	2 0 2 2	巻号	609 (7928)
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。）

Self-renewal and differentiation are tightly controlled to maintain hematopoietic stem cell (HSC) homeostasis in the adult bone marrow. During fetal development, both HSC expansion (self-renewal) and differentiated hematopoietic cell production (differentiation) are required to sustain the hematopoietic system for body growth. However, it remains unclear how these two seemingly opposing tasks are accomplished within the short embryonic period. We used in vivo genetic tracing to analyze the formation of HSCs and progenitors from intra-arterial hematopoietic clusters, which contain HSC precursors and express the Hlf transcription factor. Through kinetic study, we find the simultaneous formation of HSCs and defined progenitors—previously regarded as HSC descendants—from the Hlf<sup>+</sup> precursor population, followed by prompt hierarchical hematopoietic structure formation in the fetal liver in an HSC-independent manner. The transcription factor Evi1 is heterogeneously expressed within the precursor population, with Evi1<sup>hi</sup> cells predominantly localized to intraembryonic arteries and preferentially giving rise to HSCs. By genetically manipulating Evi1 expression, we can alter HSC and progenitor output from precursors in vivo. Through fate tracking, we also demonstrate that fetal HSCs are slowly used to produce short term-HSCs at late gestation. These data suggest that fetal HSCs minimally contribute to the generation of progenitors and functional blood cells before birth. Stem cell-independent pathways during development thus offer a rational strategy for the rapid and simultaneous growth of tissues and stem cell pools.