



血液の神髄を細胞と分子レベルで解き明かす

## 千葉大学大学院医学研究院 細胞分子医学



### 【研究概要】

幹細胞は自己を複製する能力（自己複製能）および分化多能性を有する細胞であり、個体の発生・維持において基幹となる細胞です。当研究室では、幹細胞の自己複製機構の分子基盤を明らかにすることを主題とし、「幹細胞生物学」の真髄となる真理の探究とともに、先端医療の確立に貢献する研究を目指しています。また、幹細胞制御機構の破綻が多くの疾患につながる事が明らかになり、その理解も重要なテーマとして取り組んでいます。特に、極少数の自己複製能を有する癌幹細胞の存在が、白血病を始めとしていくつかの癌種で確認されており、癌幹細胞システムと正常幹細胞システムとの異同についても重要なテーマとして研究を進めていきます。これらの研究から得られる知見を、再生医療・癌治療につなげることが最終的な目標です。

#### 1. 造血幹細胞の自己複製機構

自己複製の過程において、幹細胞の持つ遺伝子発現様式は厳密に維持されます。すなわち幹細胞特有の「細胞記憶」が細胞分裂を経て維持されるわけです。「細胞記憶」の維持機構として近年注目されているものがDNAのメチル化やヒストン修飾などのエピジェネティック制御機構です。私たちも、ヒストン修飾に関わるポリコーム群複合体などを研究の切り口に、造血幹細胞の細胞記憶とエピジェネティクスを精力的に解析しています。また、造血幹細胞の自己複製に関与する分子機構の理解を通して、幹細胞の制御法の開発を目指しています。

#### 2. 造血腫瘍のエピジェネティクス

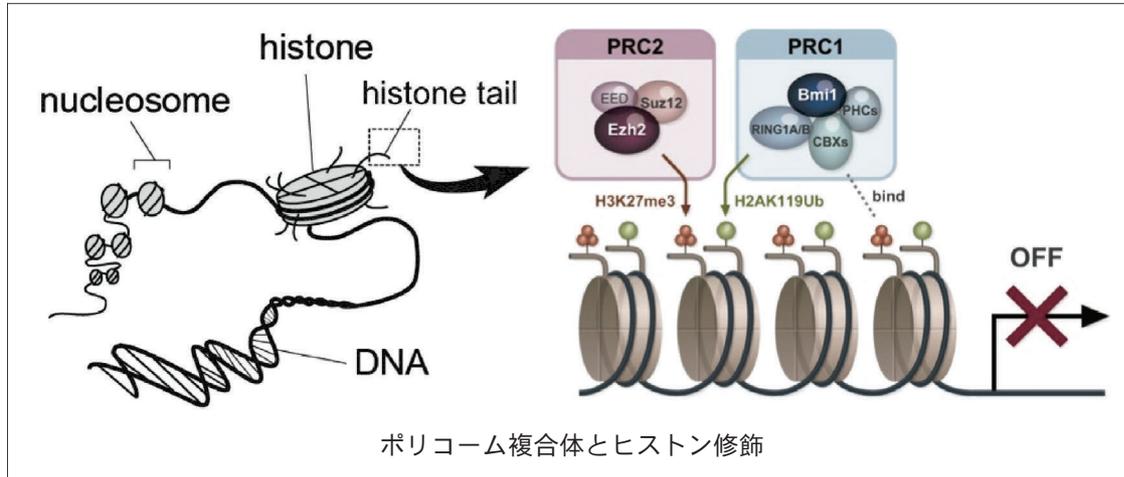
ジェネティックな異常に加えて、DNAやヒストン蛋白の化学修飾に代表されるエピジェネティックな転写制御機構の破綻が、癌の発症過程に関与することが明らかになりつつあります。特に、近年のゲノムシーケンス解析により、様々なエピジェネティック関連遺伝子の変異が同定され、癌のエピジェネティック異常はジェネティックな機構によっても引き起こされることが明らかとなりました。このようなエピジェネティック制御機構の破綻は、ゲノムワイドな変化を伴うため、その病因論的意義はまだまだ十分に解明されていません。しかしながら、癌の発症・進展における新しい分子機構を提示するものであ

り、治療標的としても注目されています。私たちも、ヒストン修飾に関わるポリコーム群複合体などを研究の切り口に、がんのエピジェネティクス研究に注力し、新しい治療法の確立につながる研究を目指しています。

〔文責：岩間 厚志〕

## 【キーワード】

造血幹細胞, 造血腫瘍, エピジェネティクス, ヒストン修飾



## 【代表的業績】

- 1) Sashida G, Harada H, Matsui H, et al. Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukaemic transformation. *Nat Commun.* 2014; **5**: 4177.
- 2) Wang C, Sashida G, Saraya A, et al. Depletion of *Sf3b1* impairs proliferative capacity of hematopoietic stem cells but is not sufficient to induce myelodysplasia. *Blood.* 2014; **123**: 3336-3343.
- 3) Muto T, Sashida G, Oshima M, et al. Concurrent loss of *Ezh2* and *Tet2* cooperates in the pathogenesis of myelodysplastic disorders. *J Exp Med.* 2013; **210**: 2627-2639.
- 4) Mochizuki-Kashio M, Mishima Y, Miyagi S, et al. Dependency on the polycomb gene *Ezh2* distinguishes fetal from adult hematopoietic stem cells. *Blood.* 2011; **118**: 6553-6561.
- 5) Oguro H, Yuan J, Ichikawa H, et al. Poised lineage specification in multipotential hematopoietic stem and progenitor cells by the polycomb protein Bmi1. *Cell Stem Cell.* 2010; **6**: 279-286.

## 【指導できる技術】

1. フローサイトメーターによる解析およびソーティング
2. 造血幹細胞の評価：細胞表面抗原解析，細胞周期，培養，移植
3. エピゲノム解析：ChIP-sequence, RNA sequence
4. 造血腫瘍モデル作成：MDS (*Ezh2*<sup>-/-</sup>, *Tet2*<sup>-/-</sup>*Ezh2*<sup>-/-</sup>, etc.), AML (MLL-AF9 など)

## 【連絡先】

岩間 厚志

E-mail: aiwama@faculty.chiba-u.jp

教室 HP: <http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/molmed/>