組織幹細胞学講座

【研究プロジェクト名および概要】

造血・血管システムが構築される仕組みを分子・細胞学的に解明する。胚性幹細胞の試験管内分化系を主な研究手段として用い、造血幹細胞の自己複製能と多分化能が成立するメカニズム、および血管系が形態的に高度に組織化されるメカニズムを明らかにする。

I. 造血システム成立の分子機構

中胚葉および血管内皮から血液細胞系列への分化を司るプログラムの分子基盤を解析し、造血幹細胞の発生機構を明らかにすることを目的とする。転写因子 c-MYB が血液細胞系列の発生と分化を調節する重要な分子であることを明らかにした（Sakamoto *et al*., Blood 2006; Dai *et al*., Genes Cells 2006; Ishida *et al*., Circ. Res. 2012; Sakamoto *et al*., Stem Cells 2015）。現在、造血幹細胞の起源である造血性内皮細胞の発生と分化機構を解明し、胚性幹細胞および iPS 細胞から造血幹細胞を創出するシステムの確立を目指している（Hirota & Ogawa, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015; Ahmed *et al*., Stem Cells 2016; Tsuruda *et al.*, Exp. Hematol. 2021）。最近、造血幹細胞に依存しない成体型造血発生様式が存在することを明らかにした（Tsuruda *et al.*, Stem Cells 2022; Yokomizo *et al.*, Nature 2022）。さらに、マウス胎仔の造血性内皮細胞から造血幹細胞を分化誘導する培養系の開発に成功した（Morino-Koga *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2024; Tsuruda *et al.*, Stem Cell Rep. 2024）。

II. 血管システム構築の分子機構

転写因子及び血管形成因子の細胞生物学的な作用を解析し、血管形成の素過程を制御する細胞生物学的メカニズムを明らかにすることを目的とする。これまで、転写因子 FOXO1 が血管内皮細胞の形態応答と内皮細胞・壁細胞接着を調節することにより血管新生を制御することを明らかにした（Furuyama *et al*., J. Biol. Chem. 2004; Matsukawa *et al*., Genes Cells 2009; Park *et al*., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009; Tan *et al*., Stem Cell Rev. Rep. 2013; Tsuji-Tamura & Ogawa, J. Cell Sci. 2016; Tsuji-Tamura & Ogawa, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2018, Tsuji-Tamura & Ogawa, Inflamm. Regen. 2018; Tsuji-Tamura *et al.*, J. Cell Sci. 2021）。最近、FOXO1 がミオシン軽鎖のリン酸化を介して血管内皮細胞の伸長を促進するメカニズムを解明した（Tsuji-Tamura & Ogawa, Angiogenesis 2023）。

【研究者および大学院生】

		メールアドレス
教　　授	小川　峰太郎	(ogawamin@kumamoto-u.ac.jp)
助　　教	古賀　沙緒里	
育成助教	鶴田　真理子	
大学院生（修士 2 年）	杜　　文瀟	

【連絡先】Tel: 096-373-6591, 6592, 6593

【ホームページ】http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/divisions/cell_differentiation/

【特殊技術・特殊装置】

１．マウス胚性幹細胞の試験管内分化による血液・血管系の誘導
２．マウス胎仔由来前駆細胞から造血幹細胞への試験管内分化誘導

【英文論文】

1. Morino-Koga, S., M. Tsuruda, X. Zhao, S. Oshiro, T. Yokomizo, M. Yamane, S. Tanigawa, K. Miike, S. Usuki, K-i. Yasunaga, R. Nishinakamura, T. Suda and M. Ogawa. Transition of signal requirement in hematopoietic stem cell development from hemogenic endothelial cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 121: e2404193121, 2024. DOI: 10.1073/pnas.2404193121

2. Tsuruda, M, S. Morino-Koga, X. Zhao, S. Usuki, K-i, Yasunaga, T. Yokomizo, R. Nishinakamura, T. Suda and M. Ogawa. Bone morphogenetic protein 4 induces hematopoietic stem cell development from murine hemogenic endothelial cells in culture. **Stem Cell Rep.** 19: 1677-1689, 2024. DOI: 10.1016/j.stemcr.2024.10.005

3. Morino-Koga, S. and T. Yokomizo. Deciphering hematopoietic stem cell development: key signaling pathways and mechanisms. **Front. Cell. Dev. Biol.** 12: 1510198, 2024. DOI: 10.3389/fcell.2024.1510198