

---

# 幹細胞ストレス学分野

---

## 【研究プロジェクト名および概要】

### 「血液と骨を造る幹細胞とストレス応答」

滝澤研究室は2015年1月に発足しました。我々は体性幹細胞の一つであり、すべての血液を造る造血幹細胞に興味をもち、生理的・病理的条件下での造血幹細胞の機能解析を行っています。これまでの研究で、新たに確立した高感度細胞分裂追跡法と数理モデルを組み合わせることで、定常状態または炎症条件下でのHSC細胞分裂頻度を決定しました(J. Exp. Med. 2011; Blood 2016)。また、造血器腫瘍の一つである骨髄増殖性腫瘍について、その原因遺伝子変異であるJAK2(Janus kinase 2)V617F変異体を発現する悪性造血幹細胞がシングルセルレベルで骨髄増殖性腫瘍を引き起こしうることを示しました(J. Exp. Med. 2014)。さらに、臍帯血由来ヒト造血幹細胞を免疫不全マウスに移植することにより、ヒトの造血・免疫系を生体内で再構築したヒト化マウスの次世代モデル開発(PNAS 2011a; PNAS 2011b; PNAS 2011c; Ann. Rev. Immunol. 2013)やヒト骨髄由来ストローマ細胞を試験管内・生体内分化させることにより、造血幹細胞を維持できる骨髄ヒト化マウスの作出に成功しました(PNAS 2013)。最近では、感染や炎症に対する造血幹細胞の応答性と機能不全に関する研究(Blood 2011; J Immunol 2012; Cell Stem Cell 2017; EMBO J 2022)を始めとした、以下の研究課題について新たに研究プロジェクトを立ち上げ、当研究所の国際的な研究環境のもと、国内外の研究機関との密接な共同研究を通じて、楽しみながら研究を進めています。

- I. 感染や炎症ストレスに対する造血幹細胞の応答性に関する研究
- II. 発生期造血におけるtRNA修飾の役割に関する研究
- III. クローナル造血と白血病に関する研究
- IV. 発生期における造血幹細胞の臓器間遊走に関する研究
- V. 骨髄ヒト化マウスを用いた正常及び悪性造血に関する研究

## 【教職員および大学院学生】

## 【メールアドレス】

## 【研究プロジェクト】

特別招聘教授

滝澤 仁 htakizawa@kumamoto-u.ac.jp

研究の統括とV

特任助教

森嶋 達也

II, V

ポスドク

Nicole Ho

I, V

河合麻友

IV

大学院学生（博士課程後期）

Alban Johansson (D4)

I

Ismael Adolf (D2)

III

Tomson Kosashi (D2)

IV

Naeem Md Hossain (D1)

I, III

リサーチサポートアソシエイト

Yuxin Wang

I, III

中田 小百合

I, V

滝澤 葉子

II, III

【連絡先】 電話: 096-373-6879 Fax: 096-373-6879

【ホームページ】 [http://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/hitoshi\\_takizawa/](http://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/hitoshi_takizawa/)

## 【特殊技術・特殊装置】

1. マウスを用いた生理学的実験（注射、採血、骨髄移植）
2. フローサイトメトリーによる細胞解析と細胞精製
3. シングルセル解析（細胞免疫染色、次世代シーケンシング、マスマイトメトリー）
4. 造血組織の組織横断的三次元イメージング（組織透明化、組織免疫染色）
5. ウイルスベクターのクローニングと産生したウイルスを用いた遺伝子導入
6. ヒト骨髄間葉系ストローマ細胞の初代培養と試験管内・生体内分化誘導
7. ヒト免疫・造血を再構築したヒト化マウスを用いたヒト造血幹細胞・白血病幹細胞の解析

※令和3年(2022年度)

【英文原著】

1. Yokomizo-Nakano T<sup>#</sup>, Hamashima A, Kubota S, Bai J, Sorin S, Sun Y, Kikuchi K, Morii M, Iimori M, Kanai A, Iwama A, Kurotaki D, **Takizawa H**, Matsui H, **Sashida G\***. Exposure to microbial products followed by loss of Tet2 promotes myelodysplastic syndrome via remodeling HSCs *J Exp Med*, *accepted* doi: 10.1084/jem.20220962
2. Liu X, Sato N, Yabushita T, Tamura M, Asada S, Fujino T, Fukushima T, Yonezawa T, Tanaka Y, Fukuyama T, Tsuchiya A, Shikata S, Iwamura H, Saito M, Kinouchi C, Komatsu K, Yamasaki S, Shibata T, Sasaki AT, Schibler J, Wunderlich M, O'Brien E, Mizukawa B, Mulloy JC, Sugiura Y, **Takizawa H**, Shibata T, Miyake K, Kitamura T, Goyama S\*. IMPDH inhibition activates TLR-VCAM1 pathway and suppresses the development of MLL-fusion leukemia. *EMBO Mol Med*, *in press*, doi: 10.15252/emmm.202115631.
3. Sezaki M<sup>#</sup>, Hayashi Y<sup>#</sup>, Nakato G, Wang Y, Nakata S, Biswas S, Morishima T, Fakruddin M, Moon J, Ahn S, Kim P, Miyamoto Y, Baba Y, Fukuda S, **Takizawa H\***. Hematopoietic stem and progenitor cells integrate microbial signals to promote post-inflammation gut tissue repair. *EMBO J*, 2022 Oct 18;e110712. doi: 10.15252/emboj.2022110712.
4. Takihara Y., Higaki T., Yokomizo T., Umemoto T., Ariyoshi K., Hashimoto M., Sezaki M., **Takizawa H.**, Inoue T., Suda T., Mizuno H. Bone marrow imaging reveals the migration dynamics of neonatal hematopoietic stem cells. *Commun Biol*. 2022 Aug 2;5(1):776. doi: 10.1038/s42003-022-03733-x.
5. Fujita S, Morikawa T, Tamaki S, Sezaki M, **Takizawa H**, Okamoto S, Kataoka K, Takubo K. Quantitative analysis of sympathetic and nociceptive innervation across bone marrow regions in mice. *Exp. Hematol.*, 2022 Jul 27;S0301-472X(22)00575-6. doi: 10.1016/j.exphem.2022.07.297.
6. Kovtonyuk LV, Caiado F, Garcia-Martin S, Manz EM, Helbling PM, **Takizawa H**, Boettcher S, Al-Shahrour F, Nombela-Arrieta C, Slack E, Manz MG\*. IL-1 mediates microbiome-induced inflammaging of hematopoietic stem cells in mice. *Blood*, 2022 Jan 6;139(1):44-58. doi: 10.1182/blood.2021011570.
7. Ho NP, **Takizawa H\***. Inflammation regulates haematopoietic stem cells and their niche. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022 Jan 20;23(3):1125. doi: 10.3390/ijms23031125.
8. Mende N, Bastos HP, Santoro A, Mahbubani KT, Ciaurro V, Calderbank EF, Quiroga Londoño M, Sham K, Mantica G, Morishima T, Mitchell E, LidonniciMR, Meier-Abt F, Hayler D, Jardine L, Curd A, Haniffa M, Ferrari G, **Takizawa H**, Wilson NK, Göttgens B, Saeb-Parsy K, Frontini M, Laurenti E. Unique molecular and functional features of extramedullary hematopoietic stem and progenitor cell reservoirs in humans. *Blood*, 2022 Jun 9;139(23):3387-3401. doi: 10.1182/blood.2021013450.
9. Tanaka Y, Takeda R, Fukushima T, Mikami K, Tsuchiya S, Tamura M, Adachi K, Umemoto T, Asada S, Watanabe N, Morishita S, Imai M, Nagata M, Araki M, **Takizawa H**, Fukuyama T, Lamagna C, Masuda ES, Ito R, Goyama S, Komatsu N, Takaku T, Kitamura T\*. Eliminating chronic myeloid leukemia stem cells by IRAK1/4 inhibitors. *Nat Commun.*, 2022 Jan 12;13(1):271. doi: 10.1038/s41467-021-27928-8.
10. Ahmed K, Arima Y, Tabata N, Ishii M, Sato R, Yamashita T, Yamanaga K, **Takizawa H**, Hokimoto S, Sueta D, Araki S, Fujisue K, Takashio S, Fujimoto K, Shimomura H, Tsunoda R, Hirose T, Sato K, Kikuta K, Sakaino N, Nakamura S, Yamamoto N, Matsumura T, Kajiwara I, Tayama S, Sakamoto T, Nakao K, Oshima S, Yamamoto E, Sakamoto K, Kaikita K, Matsushita K, Tsujita K. Impact of cerebrovascular comorbidity on prognosis in Japanese patients undergoing PCI: 1-year data from Japanese multicenter registry (KICS). *Heart Vessels.*, 2022 Jan 11. doi: 10.1007/s00380-021-01997-7.