

幹細胞発生・分化における オートファジーチェックポイント機構

ひらお あつし
平尾 敦

金沢大学 がん進展制御研究所 遺伝子・染色体構築研究分野 教授

Web page: <http://cri-mol-gen.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

研究概要

組織幹細胞は、個体の一生という長期間、新しい細胞を供給し続ける能力を有する。幹細胞の発生・分化・維持・老化など、その運命決定において、栄養環境の果たす役割は大きいと考えられるが、その詳細は不明である。本研究では、造血幹細胞の発生・分化におけるオートファジーの役割の解明を主な目標とする。特に、発生・発達期に生じるオートファジーが、どのように成体型幹細胞の成立に影響するのか、その生理的意義を明らかにする。フォークヘッド転写因子 FOXO, mTOR 複合体構成分子を含め、オートファジーに関する様々な遺伝子改変マウスの造血幹細胞機能を詳細に解析することにより、成体型幹細胞の成立（発生）におけるオートファジー調節の役割、また、その破綻が引き起こす病態を分子レベルで明らかにする。本研究によって、組織幹細胞の運命決定メカニズムにおける栄養環境の意義について理解を進める。

代表論文

1. Hoshii T, Kasada A, Hatakeyama T, Ohtani M, Tadokoro Y, Naka K., Ikenoue T, Ikawa T, Kawamoto H, Fehling HJ, Araki K, Yamamura K, Matsuda S, Hirao A.: Loss of mTOR complex 1 induces developmental blockage in early T-lymphopoiesis and eradicates T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 111: 3805-3810 (2014).
2. Hoshii T, Tadokoro Y, Naka K, Ooshio T, Muraguchi T, Sugiyama N, Soga T, Araki K, Yamamura K, Hirao A.: mTORC1 is essential for leukemia propagation but not stem cell self-renewal. *J. Clin. Invest.*, 122: 2114-2129 (2012).
3. Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, Tadokoro Y, Ooshio T, Kondo Y, Nakao S, Motoyama N, Hirao A. TGF β -FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature*, 463:676-80 (2010).

キーワード

Hematopoietic stem cell
mTOR
FOXO