

誰もできなかったことに挑戦を：造血幹細胞の成り立ちに迫る！

古賀 沙緒里 先生

幹細胞部門 組織幹細胞分野 (助教)

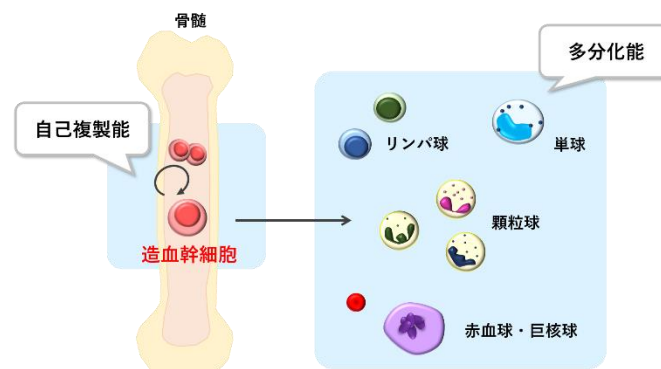
https://researchmap.jp/SK_researchmap



—現在の研究テーマを教えてください。

シンプルに言うと「造血幹細胞を試験管内で作る」ことに挑戦しています。造血幹細胞とは、赤血球・白血球・血小板といったあらゆる血液細胞のもとになる細胞です。ヒトのiPS細胞(人工多能性幹細胞)から造血幹細胞を作るのが最終目標です。また、ただ作るのではなく「本来からだの中で発生する過程をきちんと経た形で造血幹細胞を作る」というのを目標にして

います。これまで数十年間にわたり造血幹細胞を試験管内で作る試みが続けられていますが、例えばある種の血液細胞になる能力が弱い・・・など、なにかしら欠陥がありました。からだの中では完全体の造血幹細胞ができるわけだから、その過程を経てあげれば体外でも本来の能力をきちんと備えた造血幹細胞ができるのではないかと考えています。また、造血幹細胞の発生過程を再現できるようになれば、ある遺伝子変異が造血幹細胞の発生にどういった影響を与えるのかを調べるなど、疾患研究にも役立てることができると考えています。



—血液の研究は古くからされてきていると思いますが、造血幹細胞はまだ謎が多いのですね。

造血幹細胞の成り立ちですが、まず中胚葉という細胞から血管内皮細胞ができます。そして血管内皮細胞からプレ造血幹細胞が発生し、それがさらに肝臓に運ばれて造血幹細胞になります。血管内皮細胞すべてがプレ造血幹細胞になれるのではなく、そのうちのごく一部がプレ造血幹細胞になることができる細胞です。また、プレ造血幹細胞と同時に、多数の血液前駆細胞(造血幹細胞にはなれない)が産生されること

が分かっており、これまではそれらを区別することはできませんでした。私たちの最近の研究で、プレ造血幹細胞を同定することに成功し、この細胞に発現している受容体(細胞外からの刺激を選択的に受けとるタンパク質で、細胞外から細胞内へ情報を伝える役目がある)を特定しました。そして、その受容体に対するリガンド(特定の受容体に特異的に結合し生物学的反応を誘発する)を添加することにより造血幹細胞を作ることができること、またそのリガンドは造血幹細胞が発生する場所(大動脈内腔・肝臓)に存在しており造血幹細胞の発生と矛盾しないことを確認し、2024年7月に論文報告*しました。



—所属されている組織幹細胞分野は血液の研究をしている研究室ですが、ご自身もずっと血液の研究をしているのですか？

いえ、全然！ もともと熊本大学薬学部出身で、大学院から研究員までは代謝性疾患の糖尿病について研究していました。糖尿病は患者数がとても増えており問題になっていますが、糖尿病予備軍が減れば糖尿病患者を減らすことができると考え、薬ではなく物理的な刺激で糖尿病予備軍の増加を改善できないか研究していました。色々な物理刺激の中で電気刺激と熱刺激という2つの刺激によってインスリン抵抗性が改善できることを明らかにし、医療機器の開発まで辿り着けてとてもいい経験ができました。その後、今度はからだの中のことにも研究したいという思いがあり、九州大学医学部の研究員・助教として皮膚における生体応答について研究しました。私たちが着目していたアリル炭化水素受容体はダイオキシンをはじめとする外来異物を認識する受容体と考えられていました。しかし、実はからだの中にもこの受容体に対するリガンド(内因性リガンド)が存在することが少しずつ明らかになっていたため、私たちはそれがからだの中でどんな役割を持っているのかを解明しようと試みました。その結果、アリル炭化水素受容体の内因性リガンドのひとつに損傷治癒を促進する効果がある事が明らかになり、新規の創傷治癒促進薬開発につながるような仕事ことができました。

—研究の道に進んだきっかけを教えてください。

小学生の時に見たテレビの影響で、原因が分かっていない病気の発症メカニズム解明や治療法のない病気の薬を作りたいと考えて、その頃から薬学部に行こうと決めていました。小学校の卒業アルバムにも将来の夢は薬剤師と書いています。希望通り薬学部に進学して、研究室に配属されて実際に実験を始めるととても楽しくて、研究にのめり込んでいきました。実験する中で、自分が頑張っても論文にしないと誰がやった仕事か分からなくなることに気づき、筆頭著者で論文をちゃんと出して大学時代に頑張った仕事を形に残したいと思い、博士課程に進学しました。



—小川研との出会いを教えてください。

母校である熊本大学の発生医学研究所 組織幹細胞分野で助教を募集していることを知り、教授の小川先生にお話を伺いました。その中で「人工的に造血幹細胞を作る試みは世界中で何十年も続いているけど、いまだに作られていない」という話を伺って、「誰もやれていないのだったら私がやろう！」となり、小川先生のもとで研究をしたいと決意しました。

これまでいくつかの研究環境を経験してきましたが、発生研は最新の共通機器が揃っていて素晴らしい！手厚い研究サポート体制も、研究者同士がつながりやすいのもいいですね。あまりにも研究環境が良すぎるので、もしここを出たら何もできなくなるのではと不安になるくらい。とても恵まれた環境で研究できています。また、研究所内には授乳室&キッズルームもあります。夏休み期間中など子どもを連れて研究所に来ても、見守りカメラが設置された遊具などもある安全なキッズルームがあり、安心して実験ができます。

—普段、どうリフレッシュされていますか。

休みの日は子どもの部活の送迎と応援ですね。家族がいるので自分だけの時間というのはなかなか取れないですが、実験が大好きなのでむしろ実験することが息抜きになっているのかなと。子育ても研究も、どちらもどちらかの息抜きという感じで楽しめています。



—熊本の生活はいかがでしょう。

もともと熊本出身で、熊本が大好き！ 何もかもが最高ですね。海も山もあり、九州の中心なので、どこにでも行ける。都会過ぎないところもいいですね。好きな食べ物は熊本名産のスイカです！

—後輩に一言お願いします。

研究に興味があるけど進路に悩んでいる人は、まずは実験をやってみてほしいです。頭で考えていてもやらないと楽しさは分からないので、まずはチャレンジしてほしい。やってみて楽しいと感じられれば、楽しいことを仕事にできるチャンスが目の前に広がっています。実験は、世界の誰も知らないことを自分が最初に見ることができるかもしれないというワクワク感が、誰にでも平等に与えられるのがとても魅力的だと思います。また、大学進学でどの学部に進もうか悩んでいる人は、オープンキャンパスに行ったり、



ネットで調べたりして情報をたくさん得てください。「薬学部＝薬剤師になる人が行く学部」と思っている人が多いと思いますが、製薬会社に就職する人や私のように研究機関の研究者になる道もあります。色々な選択肢があるということを自分で調べて知った上で、一度しかない人生、後悔のない選択をしてほしいです。

* S. Morino-Koga, M. Tsuruda, X. Zhao, S. Oshiro, T. Yokomizo, M. Yamane, S. Tanigawa, K. Miike, S. Usuki, K. Yasunaga, R. Nishinakamura, T. Suda, M. Ogawa, Transition of signal requirement in hematopoietic stem cell development from hemogenic endothelial cells, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 121 (31) e2404193121, <https://doi.org/10.1073/pnas.2404193121> (2024).

●(発生研プレスリリース) 造血幹細胞の発生過程を試験管内で再現することに成功
<https://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/np145/>

文責:URA推進室 福田・曾我
<https://poie.kumamoto-u.ac.jp/URA-web/index.htm>