

免疫系マスタートラン研究チーム

Laboratory for Lymphocyte Development

チームリーダー 河 本 宏
KAWAMOTO, Hiroshi

T, B 細胞を含む全ての血球系細胞は, 1 種類の多能造血幹細胞から系列決定という過程を経てつくられる。造血における系列決定の過程の研究は重要な主題であるにもかかわらず, アプローチの難しさのため, これまであまり明らかにされてこなかった。我々は, 独自に開発した single cell 培養法を用いて, 多能前駆細胞から段階的に分化能が限定されていく過程を明らかにしてきた。こうして明らかになった造血細胞の分化プロセスに基づいて, それぞれの分岐点で運命を振り分ける機構を解析することを研究目標とする。

平成 13 年度までに, 具体的には以下のような研究を行ってきた。前駆細胞の持つ T, B およびミエロイド系列への分化能を single cell level で調べることのできる multi-lineage progenitor (MLP) アッセイ法を開発し, この MLP アッセイ法を用いて主に胎生期の造血, T 細胞分化の動態を明らかにしてきた。胎仔肝臓において T 系列への決定がなされた前駆細胞 (T 前駆細胞) がつくられること, さらに T 前駆細胞は B 前駆細胞に先行して生成されることを明らかにした。また, 胎仔胸腺中の最も未分化な前駆細胞は, 多能前駆細胞や T/B 共通前駆細胞ではなく T 前駆細胞であることを示した。この胸腺中の最も初期の T 前駆細胞は NK 細胞への分化能を有すること, さらに胸腺内で T 系列と NK 系列へと分化能が限定されていく過程を明らかにした。

平成 14 年度以後は, 具体的には, 胸腺に移入する以前の段階において T 細胞系列に分化能が限定された前駆細胞に特異的な機能分子を同定し, 胸腺前 T 前駆細胞の精製, 単離を行う。この前駆細胞を用いることにより, T 系列細胞のみに遺伝子を導入して免疫系を再構築することが可能になる。また, ヒト前駆細胞を解析できる MLP アッセイ法の開発に着手する。将来的には, 造血系あるいは免疫系を対象とした再生医療・遺伝子治療への応用を視野にしている。

1. 多能造血幹細胞からの最初の分化能限定過程の解析 (河本, 陸)

ごく初期の分化能限定過程を明らかにするために, T, B,

ミエロイド系列に加えてエリスロイド系への分化能も調べられる clonal アッセイ法を開発した。これを用いて, 造血幹細胞から最初にミエロ-リンフォイド前駆細胞とミエロ-エリスロイド前駆細胞がつくられることが明らかになった。ミエロ-リンフォイド前駆細胞は T, B 系列の分化過程において重要なステージであると考えられる。

2. T 前駆細胞特異的マーカーの研究 (河本)

マウス胎生期の肝臓, 血液中に存在する T 前駆細胞に特異的な機能分子を同定する。これを用いて, 胸腺前 T 前駆細胞の精製, 単離を行う。

3. ヒト造血における系列決定プロセスの研究 (陸)

我々の研究を臨床応用へ近づけるためには, ヒトの造血前駆細胞においてマウスで行ってきたことと同様の研究をすすめる必要がある。マウスのストローマあるいはマウス胎仔胸腺組織との共培養にヒトのサイトカインを加えるシステムを計画している。

Research Subjects and Members of Laboratory for Lymphocyte Development

1. The Process of Lineage Commitment of Multipotent Hematopoietic Progenitors to the T Cell Lineage
2. Search for the Surface Molecules Specific to the Prethymic T Cell Lineage Committed Progenitors
3. Development of Multi-lineage Progenitor Assay which can Investigate Human Stem/Progenitor Cells

Head

Dr. Hiroshi KAWAMOTO

Members

Ms. Min LU