

## 造血幹細胞の分化と制御

水野, 晋一  
九州大学大学院医学研究院保健学部門検査技術科学分野

<https://doi.org/10.15017/2230649>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 109 (4), pp.71-78, 2018-12-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：



---

---

## 総 説

---

---

### 造血幹細胞の分化と制御

九州大学大学院医学研究院 保健学部門 検査技術科学分野

水 野 晋 一

#### はじめに

造血幹細胞 (hematopoietic stem cell: HSC) は, 全ての血球系を産生し造血を維持し得る, 自己複製能および多分化能を有する体性幹細胞である. 造血幹細胞は幹細胞システムとして基礎研究の対象として重要であると同時に, 臨床においても造血幹細胞移植として血液疾患の治療法として確立されている. 本稿では造血幹細胞を中心とした造血システムのモデルおよびその制御を中心に概説する.

#### 1. 造血幹細胞

自己複製能と多分化能を有する造血幹細胞 (HSC) の存在は長く推測にとどまっていたが, 1961 年の Till と McCulloch によるマウス脾臓における造血コロニーの形成によりはじめて証明された<sup>1)</sup>. 彼らは放射線照射マウスへの同系骨髄細胞移植により脾臓に造血系細胞のコロニーが形成されることを発見し, 染色体異常をマーカーとして各コロニーがモノクローナルであること, さらに継代可能であることを示した. これら自己複製能と多分化能を有する細胞は CFU-S (colony forming unit-spleen) と呼称され, HSC を実験的に評価することが可能となった. その後, *in vitro* で骨髄細胞をメチルセルロース培地などで培養し各種血球を含むコロニーを評価するコロニーアッセイ法が開発され, 急速に造血システムの研究が進展した. しかし, これらの方法は機能アッセイにとどまり, HSC の実体解明には細胞の純化・同定を待たねばならなかった. FACS (fluorescence activated cell sorter) の開発などの技術的進歩により, 次第にマウスの HSC のマーカーが明らかになり, 1984 年には Visser らにより幹細胞がレクチンで濃縮されるという先駆的研究がなされ<sup>2)</sup>, 1988 年に Weissman らにより  $\text{Thy1}^{\text{low}}\text{Scal}^+\text{Lin}^-$  の細胞に HSC が存在することが報告された<sup>3)</sup>. 1996 年には Nakauchi らにより  $\text{CD34}^{\text{low}}\text{c-Kit}^+\text{Scal}^+\text{Lin}^-$  の分画が HSC であることが判明し<sup>4)</sup>, さらにヒトにおいては  $\text{CD34}^+\text{CD38}^-\text{Lin}^-$  の細胞が HSC であることが明らかとなった.

造血幹細胞の存在は, 同時に血液疾患の治療に造血幹細胞移植として臨床応用されている. 1957 年には放射線照射マウスが移植によるドナー由来の造血により回復することが証明され, 1959 年には Thomas 博士らによって白血病小児に対する一卵性双生児ドナーからの骨髄移植が報告された<sup>5)</sup>. HLA 適合性の意義や免疫抑制剤の開発により 1970 年代には白血病の治療法として注目され, 1990 年代からは骨髄移植に加えて末梢血幹細胞移植, 臍帯血移植が開始されるとともに, 骨髄バンクや臍帯血バンクも整備され, 造血幹細胞移植は血液疾患の治療法として確立された. 造血幹細胞移植は, さらに HLA 半合致移植法の開発など, 基礎と臨床が相互に関連しながら治療法としての進歩が続けられている.

#### 2. 造血幹細胞の分化モデル

一方, 造血幹細胞による各血球系分化の経路や制御機構には未知の領域が広く, 基礎および臨床の双方から研究が進められている. 造血システムにおける血球分化の系列決定においては, 造血幹細胞を上流と

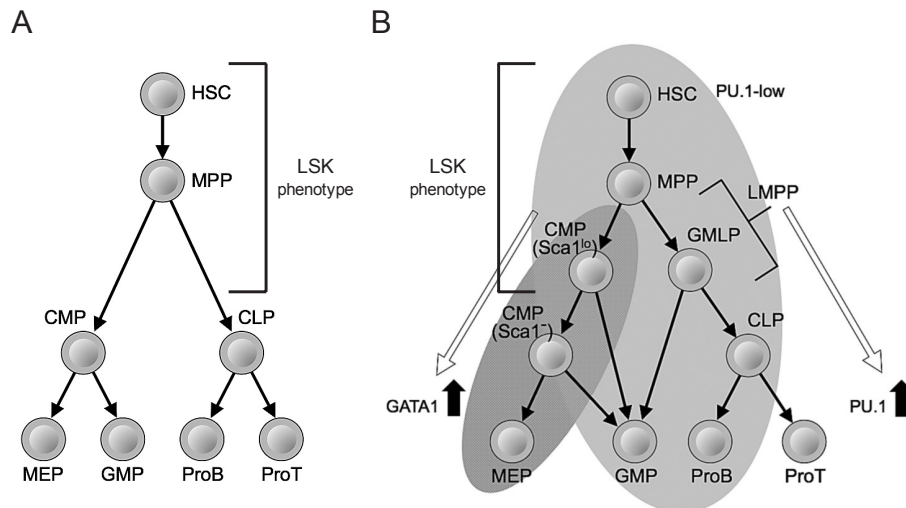


図1 マウス造血分化モデル (文献13より一部改変)

A. 表面マーカーにより同定された造血幹細胞および前駆細胞による分化モデル  
 B. 転写因子 (*PU.1*, *GATA1*) の発現解析により精密にマップされた分化モデル  
 HSC : hematopoietic stem cell, MPP : multipotent progenitor, CLP : common lymphoid progenitor, CMP : common myeloid progenitor, GMP : granulocyte/monocyte progenitor, MEP : megakaryocyte/erythrocyte progenitor, LMPP : lymphoid-primed multipotent progenitors, LSK : Lin<sup>-</sup> Sca1<sup>+</sup>c-Kit<sup>+</sup>

して各血球の前駆細胞が形成され成熟血球に至るといモデルが古くから提出されていたが、実験的な証明のなされていない推測モデルであった。その後、コロニーアッセイなどの機能的解析を基本に、各血球の系列決定がランダムに選択されるというOgawaらの確率的モデル<sup>6)</sup>やBrownらの順に血球が生成されるという逐次的決定モデル<sup>7)</sup>などが提出されてきたが、造血幹細胞と成熟血球のあいだの分化過程の実体は不明であった。

造血システムの分化経路が明らかとなったのは、特定の細胞系統の前駆細胞としてAkashi, Weissmanらにより、リンパ球系におけるリンパ球系共通前駆細胞 (common lymphoid progenitor : CLP) および骨髄球系における骨髄球系共通前駆細胞 (common myeloid progenitor : CMP)、顆粒球/単球前駆細胞 (granulocyte/monocyte progenitor : GMP) 巨核球/赤芽球系前駆細胞 (megakaryocyte/erythrocyte progenitor : MEP) が純化・同定された<sup>8)9)</sup>ことによる (図1A)。さらに、GMPの下流に属する好酸球、好塩基球、肥満細胞を産生する前駆細胞として、好酸球前駆細胞 (eosinophil progenitor : EoP)、好塩基球/肥満細胞共通前駆細胞 (basophil/mast-cell progenitor : BMCP)、好塩基球前駆細胞 (basophil progenitor : BaP)、肥満細胞前駆細胞 (mast-cell progenitor : MCP) が同定され<sup>10)11)</sup>、造血システムの経路はほぼ網羅されることとなった。

造血幹細胞は、長期造血再構築能を有するHSC (long term-hematopoietic stem cell : LT-HSC) と多分化能は有するが造血支持能が一過性であるHSC (short term-hematopoietic stem cell : ST-HSC) とに分けられ、その下流に各前駆細胞が位置するとされてきたが、近年ではHSCの段階で分化系列が一部決定されていることも明らかにされてきている。ST-HSCに対応するCD34<sup>+</sup>LSK分画はMPP (multipotent progenitor) とも呼称されるが、この細胞分画のFlt3<sup>+</sup>細胞では巨核球/赤芽球系への分化能が失われており、リンパ球系および顆粒球/単球系にコミットした前駆細胞LMPP (lymphoid-primed multipotent progenitor) が同定された<sup>12)</sup>。後述の転写因子解析においても、MPP分画のPU.1陽性細胞が顆粒球/単球系/リンパ球系前駆細胞 (granulocyte/monocyte/lymphoid progenitor : GMLP) として<sup>13)</sup>、ほぼLMPPと重なる細胞分画として認められ、造血モデルは表面マーカーの解析からより詳細に記述されるとともに、背後にある分化制御機構を反映するように進展してきている。さらに、LT-HSCs分画においても自己複製能を

もつ骨髄球系に限定された前駆細胞 MyRP (myeloid-restricted repopulating progenitor) による骨髄球系バイパス経路が明らかにされており<sup>14)</sup>、今後の展開が期待される。

一方、ヒトの造血システムにおいても、 $CD34^+CD38^-$ 分画として造血幹細胞が純化・同定されたことに続き、マウスで同定された CLP, CMP, GMP, MEP に対応した前駆細胞が  $CD34^+CD38^+$ 分画に存在することが明らかにされた<sup>15)16)</sup>。しかし、 $CD34$  を含め表面抗原の発現パターンはマウスとは異なっており、分化系列も例えば EoP の経路が GMP と独立している<sup>17)</sup> など、種によって造血システムに差異があることが判明してきている。ヒトではアッセイ系に制限があるが、近年では免疫不全マウスによる異種移植モデルの開発が進められており、ヒトの造血システムの詳細も明らかにされていくと思われる。

### 3. 造血幹細胞の分化制御と転写因子

造血幹細胞の分化制御において中心となるのは転写因子であり、造血システムにおいては、*PU.1*, *C/EBP $\alpha$* , *GATA1*, *GATA2* などのマスター遺伝子による制御が報告されている<sup>18)19)</sup>。Iwasaki らは、骨髄球系の 4 系統の細胞である好中球/単球, 好酸球, 好塩基球, 肥満細胞への細胞分化が、2 つの転写因子の発現タイミングで制御されていることを明らかにしており<sup>20)</sup>、*CEBP $\alpha$*  が発現している CMP において同時に *GATA2* を導入すると EoP への分化が誘導されるが、一方で *C/EBP $\alpha$*  低下後に *GATA2* が上昇すると BMCP へと分化し、その後の *C/EBP $\alpha$*  発現により BaP あるいは MCP へと細胞系譜が分かれることが示された。

特に造血分化において興味深いのは、細胞経路の分岐が調節されるメカニズムであり、“lineage priming” というモデルが提出されている<sup>21)</sup>。CMP は、GMP あるいは MEP と系統の異なった前駆細胞に分化するが、この CMP では *PU.1* と *GATA1* の双方が弱く発現しており、どちらの系譜にも分化し得る準備状態にあるが、何らかの要因で相互に拮抗する転写因子のいずれかが優勢になり細胞分化が決定される。

一方、造血システムのマスター遺伝子の発現パターンを解析することにより、複数の転写因子が重なる新たな細胞分画の同定など、これまでの表面マーカー解析とは違った、分化メカニズムを基盤とした新たな造血システムの解明につながることを期待されている。Arinobu らは、*PU.1*・*GATA1* それぞれのレポーターマウスを作成し、造血システムにおける両転写因子の発現パターンおよび転写因子発現に基づき純化した細胞分画の解析を行い、マウスの生体内の造血システムにおいて 2 つの転写因子 (*PU.1*・*GATA1*) がレシプロカルに発現し、実際にその競合により細胞運命が決定されていることを実験的に証明することに成功した<sup>13)</sup>。さらに、先述の表面マーカー解析により同定されたリンパ球系および顆粒球/単球系前駆細胞 LMPP とほぼ重なる細胞を、MPP 分画の *PU.1* 陽性 *GATA1* 陰性細胞 GMLP として転写因子解析から見出したことは、造血システムへの新しいアプローチとして重要であると思われる (図 1B)。

### 4. 造血幹細胞の分化制御と Notch 遺伝子

転写因子は内在的 (intrinsic) な細胞分化決定因子と捉えることができるが、同時に細胞分化にはサイトカインシグナルをはじめ多くの外因的 (extrinsic) な要因が影響する。シグナル経路につながる各レセプターの発現レベルや分布は細胞系列の決定につながる可能性があり、ここでは特に Notch シグナル経路における解析を示す。

Notch シグナル経路は様々な組織における幹細胞制御において重要な役割を果たしており、4 種類の Notch 受容体および 5 種類のリガンド (*Jagged1*, 2 および *Delta1*, 3, 4) が存在する<sup>22)23)</sup>。リンパ球系において、*Notch1* は T 細胞・B 細胞の分化経路の決定にはたらき<sup>24)</sup>、*Notch2* は marginal zone B cell 形成に重要であるが<sup>25)</sup>、造血幹細胞 (HSC) の自己複製と分化における役割については一致した見解は得られていない。Notch シグナルが HSC の自己複製に重要であることを示す報告としては、*Notch1* 細胞内ドメインの HSC 導入が分化ブロックと自己複製の増強を誘導すること<sup>26)27)</sup>、Notch 応答配列により制御された GFP レポーターマウスでは幹細胞ニッチの immature cell で Notch シグナル活性化が観察されること<sup>28)</sup>、

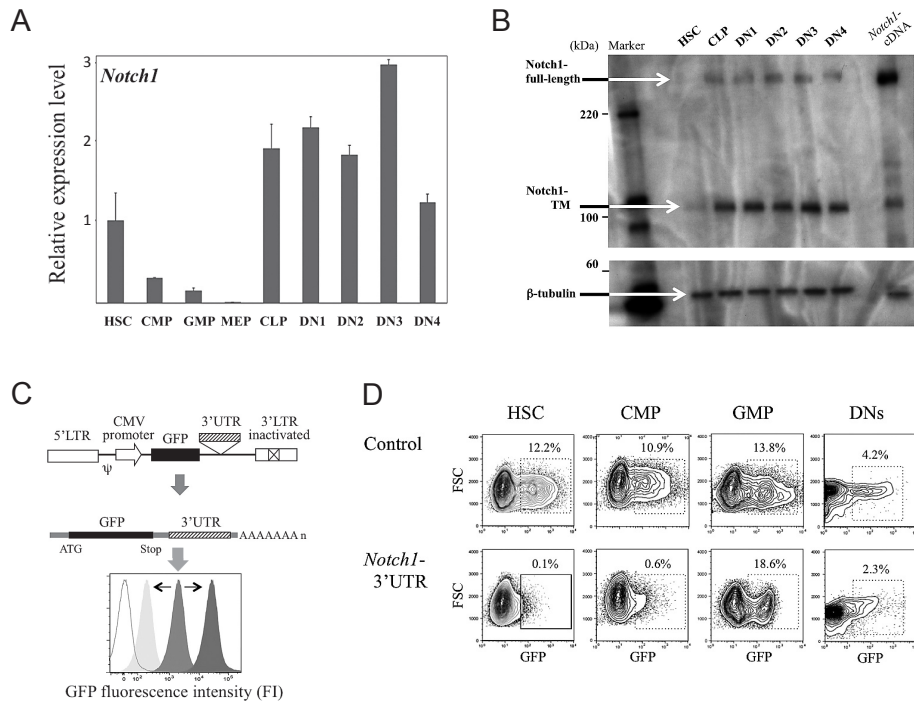


図2 造血系細胞における *Notch1* 発現および *Notch1*-3'UTR の効果 (文献 32 より引用)  
**A.** Quantitative PCR による *Notch1* 遺伝子発現  
**B.** Western blot による *Notch1* タンパク発現: HSC において *Notch1*-full length form は検出されず, TM (trans-membrane) form は弱発現.  
**C, D.** 造血系細胞における *Notch1*-3'UTR の効果: HSC で *Notch1*-3'UTR の転写後抑制効果がみとめられる.  
 DNs: double negative cells in thymus

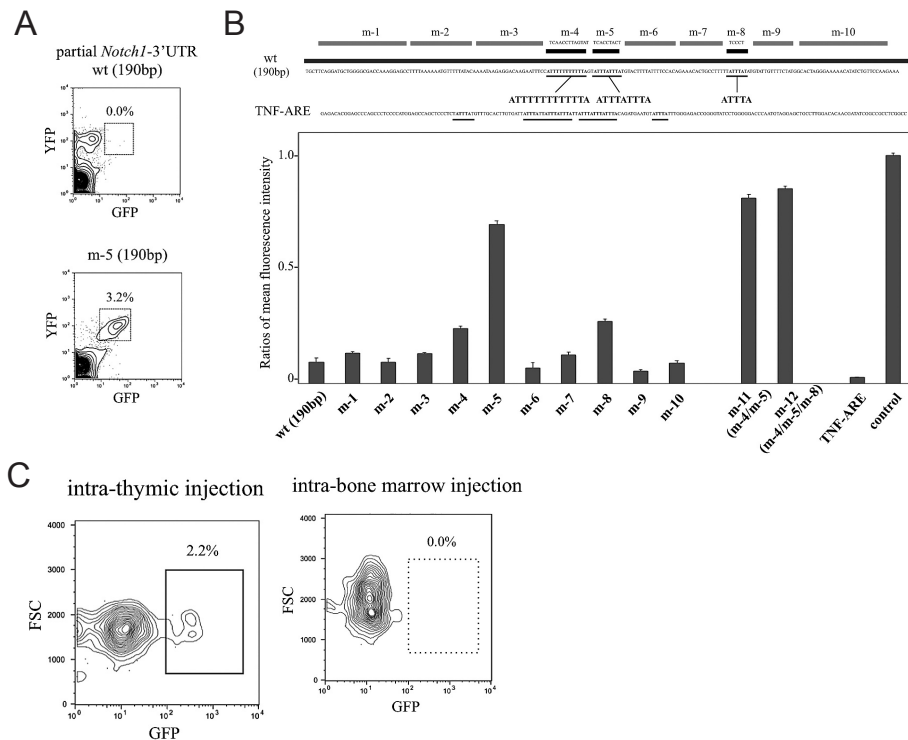


図3 *Notch1*-3'UTR の責任領域および胸腺における抑制効果の解除 (文献 32 より引用)  
**A, B.** *Notch1*-3'UTR の転写後調節の責任領域の同定  
**C.** 組織環境における *Notch1*-3'UTR の効果: 胸腺内投与により, HSC における *Notch1*-3'UTR の抑制効果が解除される.

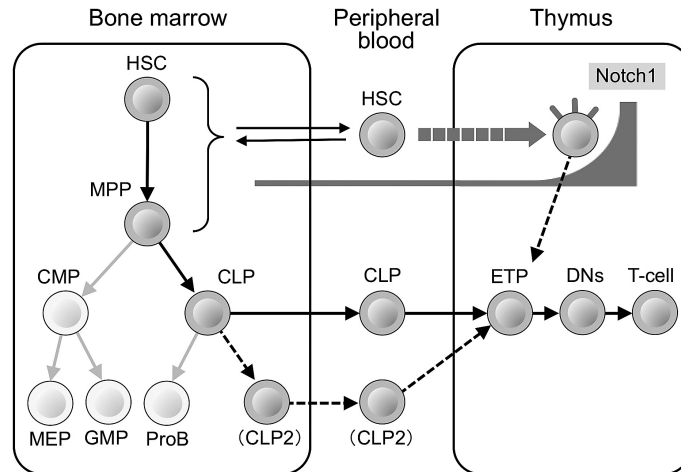


図4 造血幹細胞からのT細胞分化モデル(本文参照)  
ETP: early thymocyte progenitor, DN: double negative cell

Notch1 リガンドによるヒト CD34 細胞の活性化で造血前駆細胞の増加および移植後の造血再構築の増強が認められる<sup>29)</sup> ことなどがある。一方, Notch 経路が HSC に影響しないという報告もあり, *Notch1* コンディショナルノックアウト (cKO) マウスでは, T 細胞分化は阻害されるが HSC の造血再構築活性に変化はなく<sup>24)</sup>, 同様に *Jagged1* cKO マウス<sup>30)</sup> や *Notch2* cKO マウス<sup>25)</sup> においても HSC の維持に影響はみられない。さらに Notch 経路をすべてブロックする RBPJ 欠損あるいはドミナントネガティブ-MAML1 導入マウスにおいても HSC は維持される<sup>31)</sup>。

## 5. 造血幹細胞における *Notch1* 転写後調節

これら相反する報告から HSC における Notch 経路の役割は疑問としてとどまっていた。しかし, 実際に Notch1 シグナルは T 細胞分化に必須であり, HSC の *in vitro*, *in vivo* 増幅に効果がみられることから, *Notch1* に何らかの発現制御が関与していることが推測され, mRNA とタンパクを解析したところ, HSC において *Notch1* の遺伝子とタンパクで発現量に乖離があることを見出した (図 2A, B)。 *Notch1* が転写後調節を受けている可能性があることから, GFP-3'UTR 融合遺伝子による機能解析を行い (図 2C), *Notch1*-3'UTR が HSC で翻訳抑制活性を示すとともに, この抑制活性は HSC から胸腺細胞への分化に伴い軽減されることが明らかとなった (図 2D)。さらに, *Notch1*-3'UTR の抑制活性の責任領域が AUnA 配列にあり (図 3A, B), RNA 結合タンパクにより抑制を受けていることが推測された。興味深いことに, GFP-*Notch1*-3'UTR 融合遺伝子を導入した HSC は GFP を発現しないが, この HSC を胸腺に直接接種すると早期 (12 時間後) に GFP 発現が認められ (図 3C), 骨髓環境で *Notch1* 発現が抑制されている HSC は, 胸腺環境においては速やかに転写後抑制が解除され *Notch1* の発現が誘導される可能性が示唆された<sup>32)</sup>。

## 6. 造血幹細胞の自己複製および T 細胞分化のモデル

*Notch1* の転写後調節の存在はこれまでの報告を包摂することができると思われる。HSC において *Notch1* の発現は翻訳抑制されるため, *Notch1* タンパクの発現は無いあるいはごく少ない発現にとどまり, 分子生物学的に *Notch1* シグナルを消去しても HSC 維持への影響はみられず, さらに HSC からの分化に伴い *Notch1* タンパクが誘導され各段階の前駆細胞の増殖・分化にはたらく。しかし, 強制的に *Notch1* シグナルが導入された場合には, Notch 経路が活性化され HSC の増幅および T 細胞の分化が誘導される。一方, これまで明らかにされている T 細胞の分化経路では<sup>33)</sup>, HSC から CLP が分岐し, CLP あるいはさらに分化した CLP2 が骨髓から末梢血を経由し胸腺へ移行し, 胸腺環境において ETP (early thymocyte progenitor, DN 細胞) へ分化し T 細胞へと成熟する。しかし, 胸腺環境において HSC の転写後抑制が速

やかに解除され *Notch1* 発現が誘導され得ることから、末梢血を恒常的に循環している少量の HSC が胸腺に直接ホーミングし ETP へ分化する経路が推測される (図 4)。

### おわりに

マウスによる基礎研究を中心に概説したが、造血システムの制御機構の解明には臨床におけるデータが基礎研究以上に重要である。Nakao らのグループは 250 例の再生不良性貧血および骨髄異形成症候群の患者において PIG-A 欠損をマーカーとして解析を行い、一部の細胞系列のみを産生するクローンが長期に維持されていることを明らかにし、ヒトの造血幹細胞の分化が特定の前駆細胞の産生に限定される可能性を示唆している<sup>34)</sup>。前述のマウスにおける自己複製能をもつ骨髄球系に限定された前駆細胞 MyRP の存在など<sup>14)</sup>、造血システムには未だ解明されるべき点が多く存在している。造血幹細胞を中心とする造血システムは、基礎および臨床が密接に関連する興味深い分野であり、新たな造血システムの解明とともに血液疾患治療への臨床応用につながっていくと思われる。

### 参 考 文 献

- 1) Till JE and McCulloch EA : A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res.* 14 : 213-222, 1961.
- 2) Visser JW, Bauman JG, Mulder AH, Eliason JF and de Leeuw AM : Isolation of murine pluripotent hemopoietic stem cells. *J Exp Med.* 159 : 1576-1590, 1984.
- 3) Spangrude GJ, Heimfels S and Weissman IL : Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. *Science.* 241 : 58-62, 1988.
- 4) Osawa M, Hanada K, Hamada H and Nakauchi H : Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science.* 273 : 242-245, 1996.
- 5) Thomas ED, Lochte HL Jr, Cannon JH, Sahler OD and Ferrebee JW : Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest.* 38 : 1709-1716, 1959.
- 6) Ogawa M, Porter PN and Nakahata T : Renewal and commitment to differentiation of hemopoietic stem cells. *Blood.* 61 : 823-829, 1983.
- 7) Brown G, Bunce CM and Guy GR : Sequential determination of lineage potentials during haemopoiesis. *Br J Cancer.* 52 : 681-686, 1985.
- 8) Kondo M, Weissman IL and Akashi K : Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow. *Cell.* 91 : 661-672, 1997.
- 9) Akashi K, Traver D, Miyamoto T and Weissman IL : A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature.* 404 : 193-197, 2000.
- 10) Iwasaki H, Mizuno S, Mayfield R, Shigematsu H, Arinobu Y, Seed B, Gurish MF, Takatsu K and Akashi K : Identification of eosinophil lineage-committed progenitors in the murine bone marrow. *J Exp Med.* 201 : 1891-1897, 2005.
- 11) Arinobu Y, Iwasaki H, Gurish MF, Mizuno S, Shigematsu H, Ozawa H, Tenen DG, Austen KF and Akashi K : Developmental checkpoints of the basophil/mast cell lineages in adult murine hematopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102 : 18105-18110, 2005.
- 12) Adolfsson J, Månsson R, Buza-Vidas N, Hultquist A, Liuba K, Jensen CT, Bryder D, Yang L, Borge OJ, Thoren LA, Anderson K, Sitnicka E, Sasaki Y, Sigvardsson M and Jacobsen SE : Identification of Flt3+ lympho-myeloid stem cells lacking erythro-megakaryocytic potential a revised road map for adult blood lineage commitment. *Cell.* 121 : 295-306, 2005.
- 13) Arinobu Y, Mizuno S, Chong Y, Shigematsu H, Iino T, Iwasaki H, Graf T, Mayfield R, Chan S, Kastner P and Akashi K : Reciprocal activation of GATA-1 and PU.1 marks initial specification of hematopoietic stem cells into myeloerythroid and myelolymphoid lineages. *Cell Stem Cell.* 1 : 416-427, 2007.
- 14) Yamamoto R, Morita Y, Ooehara J, Hamanaka S, Onodera M, Rudolph KL, Ema H and Nakauchi H : Clonal analysis unveils self-renewing lineage-restricted progenitors generated directly from hematopoietic stem cells. *Cell.* 154 : 1112-1126, 2013.
- 15) Galy A, Travis M, Cen D and Chen B : Human T, B, natural killer, and dendritic cells arise from a common bone marrow progenitor cell subset. *Immunity.* 3 : 459-473, 1995.

- 16) Manz MG, Miyamoto T, Akashi K and Weissman IL : Prospective isolation of human clonogenic common myeloid progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99 : 11872-11877, 2002.
- 17) Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, Uike N, Niuro H, Takenaka K, Nagafuji K, Miyamoto T, Harada M, Takatsu K and Akashi K : Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor : revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J Exp Med.* 206 : 1831-1893, 2009.
- 18) Xie H, Ye M, Feng R and Graf T : Stepwise reprogramming of B cells into macrophages. *Cell.* 117 : 663-676, 2004.
- 19) Iwasaki H, Mizuno S, Wells RA, Cantor AB, Watanabe S and Akashi K : GATA-1 converts lymphoid and myelomonocytic progenitors into the megakaryocyte/erythrocyte lineages. *Immunity.* 19 : 451-462, 2003.
- 20) Iwasaki H, Mizuno S, Arinobu Y, Ozawa H, Mori Y, Shigematsu H, Takatsu K, Tenen DG and Akashi K : The order of expression of transcription factors directs hierarchical specification of hematopoietic lineages. *Genes Dev.* 20 : 3010-3021, 2006.
- 21) Graf T and Enver T : Forcing cells to change lineages. *Nature.* 462 : 587-594, 2009.
- 22) Suzuki T and Chiba S : Notch signaling in hematopoietic stem cells. *Int J Hematol.* 82 : 285-294, 2005.
- 23) Lobry C, Oh P, Mansour MR, Look AT and Aifantis I : Notch signaling : switching an oncogene to a tumor suppressor. *Blood.* 123 : 2451-2459, 2014.
- 24) Radtke F, Wilson A, Stark G, Bauer M, van Meerwijk J, MacDonald HR and Aguet M : Deficient T cell fate specification in mice with an induced inactivation of Notch1. *Immunity.* 10 : 547-558, 1999.
- 25) Saito T, Chiba S, Ichikawa M, Kunisato A, Asai T, Shimizu K, Yamaguchi T, Yamamoto G, Seo S, Kumano K, Nakagami-Yamaguchi E, Hamada Y, Aizawa S and Hirai H : Notch2 is preferentially expressed in mature B cells and indispensable for marginal zone B lineage development. *Immunity.* 18 : 675-685, 2003.
- 26) Stier S, Cheng T, Dombkowski D, Carlesso N and Scadden DT : Notch1 activation increases hematopoietic stem cell self-renewal in vivo and favors lymphoid over myeloid lineage outcome. *Blood.* 99 : 2369-2378, 2002.
- 27) Kunisato A, Chiba S, Nakagami-Yamaguchi E, Kumano K, Saito T, Masuda S, Yamaguchi T, Osawa M, Kageyama R, Nakauchi H, Nishikawa M and Hirai H : HES-1 preserves purified hematopoietic stem cells ex vivo and accumulates side population cells in vivo. *Blood.* 101 : 1777-1783, 2003.
- 28) Duncan AW, Rattis FM, DiMascio LN, Congdon KL, Pazianos G, Zhao C, Yoon K, Cook JM, Willert K, Gaiano N and Reya T : Integration of Notch and Wnt signaling in hematopoietic stem cell maintenance. *Nat Immunol.* 6 : 314-322, 2005.
- 29) Delaney C, Heimfeld S, Brashem-Stein C, Voorhies H, Manger RL and Bernstein ID : Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution. *Nat Med.* 16 : 232-236, 2010.
- 30) Mancini SJ, Mantei N, Dumortier A, Suter U, MacDonald HR and Radtke F : Jagged1-dependent Notch signaling is dispensable for hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation. *Blood.* 105 : 2340-2342, 2005.
- 31) Maillard I, Koch U, Dumortier A, Shestova O, Xu L, Sai H, Pross SE, Aster JC, Bhandoola A, Radtke F and Pear WS : Canonical notch signaling is dispensable for the maintenance of adult hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell.* 2 : 356-366, 2008.
- 32) Mizuno S, Iino T, Ozawa H, Arinobu Y, Chong Y and Akashi K : Notch1 expression is regulated at the post-transcriptional level by the 3' untranslated region in hematopoietic stem cell development. *Int J Hematol.* 107 : 311-319, 2018.
- 33) Scimone ML, Aifantis I, Apostolou I, von Boehmer H and von Andrian UH : A multistep adhesion cascade for lymphoid progenitor cell homing to the thymus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103 : 7006-7011, 2006.
- 34) Katagiri T, Kawamoto H, Nakakuki T, Ishiyama K, Okada-Hatakeyama M, Ohtake S, Seiki Y, Hosokawa K and Nakao S : Individual hematopoietic stem cells in human bone marrow of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome stably give rise to limited cell lineages. *Stem Cells.* 31 : 536-546, 2013.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

## Mechanisms Determining the Fate of Hematopoietic Stem Cells

Shinichi MIZUNO

*Division of Medical Sciences and Technology, Department of Health Sciences,  
Faculty of Medical Sciences, Kyushu University*

Hematopoiesis is a precisely regulated process in which hematopoietic stem cells (HSCs) undergo proliferation and differentiation to produce all types of blood cells, while maintaining self-renewal. Based on prospective isolation of lineage-restricted progenitors, a hierarchical hematopoietic development with myeloid and lymphoid bifurcation has been proposed. In this article, I will review the current models of lineage commitment and self-renewal of hematopoiesis from the viewpoint of gene regulation, especially by the regulations of transcriptional factors. In addition, I will show the data that the expression of *Notch1* is suppressed at the post-transcriptional level in HSCs and is relieved in thymic environment, which may control T lymphoid lineage commitment. Recent progress in the regulations of self-renewal and differentiation of HSC will provide insights into an important aspect of stem cell biology as well as hematopoiesis.

**Key words** : hematopoietic stem cell, self-renewal, lineage commitment, transcriptional factor, Notch signaling

### 著者プロフィール

水野 晋一 (みずの しんいち)

九州大学教授 (大学院医学研究院 保健学部門 検査技術科学分野 (血液・腫瘍学, 免疫学)). 医学博士

◆**略歴** 1989年九州大学医学部卒業. 1999年日本学術振興会特別研究員. 2001年米国ダナ・ファーマー癌研究所留学. 2009年久留米大学医学部血液・腫瘍内科助教. 2012年同講師. 2012年九州大学先端医療イノベーションセンター准教授. 2018年より現職.

◆**研究テーマ** 造血器および固形腫瘍の病態の解明と新規免疫療法の開発.