

PRESS RELEASE

ヒト臍帯血由来造血幹細胞※の純化に成功

世界初の成果 6/20(水)14:00～ 記者会見を実施

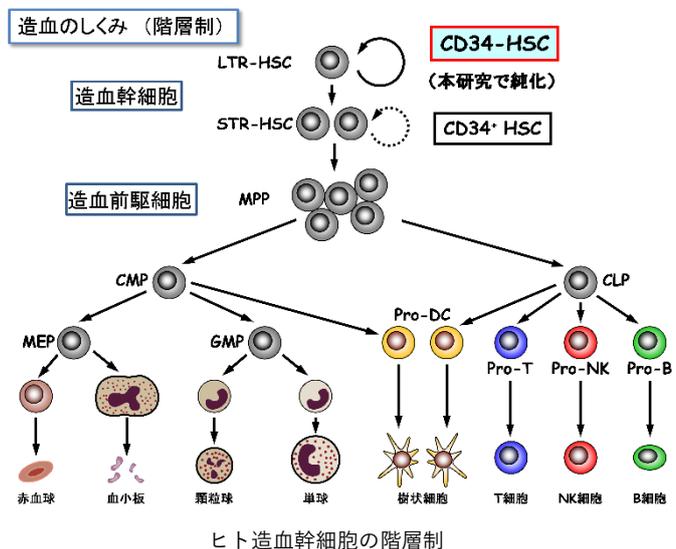
【本件のポイント】

- 単一細胞での移植実験や遺伝子解析が可能なレベルまで純化
- 英科学誌「Nature Communications」に掲載
- 安全で効率的な臍帯血移植の開発に道

※...ヒト臍帯血由来 CD34 抗原陰性造血幹細胞

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市、理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）、iPS・幹細胞再生医学講座・菌田精昭客員教授らの研究チームは、世界で初めてヒト臍帯血由来 CD34 抗原陰性造血幹細胞（以下「ヒト臍帯血由来 CD34-HSC」）の純化に成功し、その成果が英科学誌「Nature Communications」に 6 月 6 日午前 10 時付（※グリニッジ標準時）で掲載されました（日本時間同日午後 6 時）。これは、菌田客員教授が 2003 年に発見・同定（Blood, 2003）したヒト臍帯血由来 CD34-HSC を、単一細胞レベルでの移植実験や遺伝子解析が可能な水準まで超高度に純化※¹ することに成功した、という画期的なものです。また、一連の解析によりヒト臍帯血由来 CD34-HSC が階層制※² 上で頂点に位置するという、新たな階層制モデルが示されました。

造血幹細胞移植は、白血病や再生不良性貧血などの血液難病患者にとって唯一治療が期待できる治療法です。その中でも臍帯血移植は我が国で年間 1,200～1,300 例が実施されており、同種造血幹細胞移植の 1/3 を占める重要な移植法として位置づけられています。そして少子高齢社会を迎えた現在、臍帯血移植は今後益々重要性が増大すると予測されています。しかしながら、移植された臍帯血に含まれる造血幹細胞が骨髄の中でうまく機能できない（生着不全）や白血球や血小板の回復が遅くなる（造血回復の遅延）といった臨床的な課題は克服されていません。



こうした課題は、本研究の成果から臍帯血由来 HSC の 本体解明への道が開けることにより、解決への重要な手掛かりが得られるものと期待されています。加えて、将来的にはヒト HSC バンク設立への応用など、病に苦しむ 患者さんを一人でも多く治療させることを目指しています。

* 研究の詳細及び論文情報については、次ページ以降と別添資料をご参照ください。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2344 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

※1…「純化」目的とする細胞以外の細胞を取り除き、目的細胞のみを取り出すこと。

※2…「階層制」造血幹細胞は、自分と同じ細胞を作り出す能力（自己複製能）と白血球、赤血球、血小板などのすべての成熟血球細胞を作り出す能力（多分化能）を持っています。そして、最も未分化（未熟）な造血幹細胞（高い自己複製能と多分化能を持つ）がピラミッドの頂点に位置しており、分化に伴って造血前駆細胞（自己複製能と多分化能を段階的に失った細胞）を経て、すべての成熟血球細胞を作り出します。この造血のしくみを階層制と呼びます。

■ 「Nature Communications」論文掲載概要	
掲 載 誌	Nature Communications (2018)9:2202. DOI 10.1038/s41467-018-04441-z
論 文 タ イ ト ル	A Revised Road Map for the Commitment of Human Cord Blood CD34-negative Hematopoietic Stem Cells
著 者	Keisuke Sumide ¹ , Yoshikazu Matsuoka ¹ , Hiroshi Kawamura ^{1,2} , Ryusuke Nakatsuka ¹ , Tatsuya Fujioka ¹ , Hiroaki Asano ³ , Yoshihiro Takihara ^{4,5} and Yoshiaki Sonoda* ¹ *Corresponding author: Yoshiaki Sonoda ¹ Department of Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Graduate School of Medical Science, ² Department of Orthopedic Surgery, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japan; ³ School of Nursing, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan; ⁴ Department of Stem Cell Biology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japan; ⁵ Japanese Red Cross Osaka Blood Center, Osaka, Japan.

論文要旨：

We previously identified CD34-negative (CD34-) severe combined immunodeficiency (SCID)-repopulating cells as primitive hematopoietic stem cells (HSCs) in human cord blood and provided a new concept for the hierarchy in the human HSC compartment. In this study, we develop a prospective ultra-high-resolution purification method by applying two positive markers, CD133 and GPI-80. Using this method, we succeed in purifying single long-term repopulating CD34- HSCs with self-renewing capability residing at the apex of the human HSC hierarchy from cord blood, as evidenced by a single-cell-initiated serial transplantation analysis. The gene expression profiles of individual CD34+ and CD34- HSCs and a global gene expression analysis demonstrate the unique molecular signature of CD34- HSCs. We find that the purified CD34- HSCs show a potent megakaryocyte/erythrocyte differentiation potential in vitro and in vivo. Megakaryocyte/erythrocyte progenitors may thus be generated directly from the CD34- HSCs (a bypass route). Based on these data, we propose a revised road map for the commitment of human CD34- HSCs in cord blood.

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

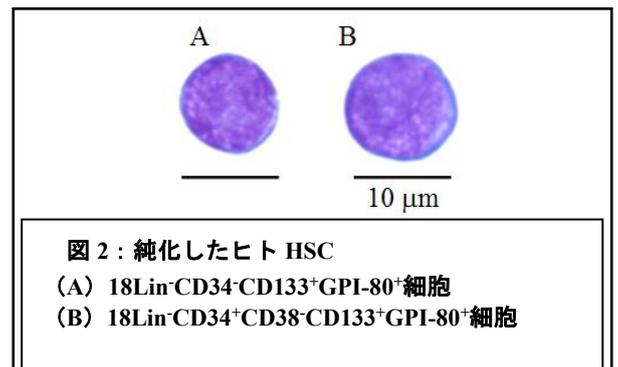
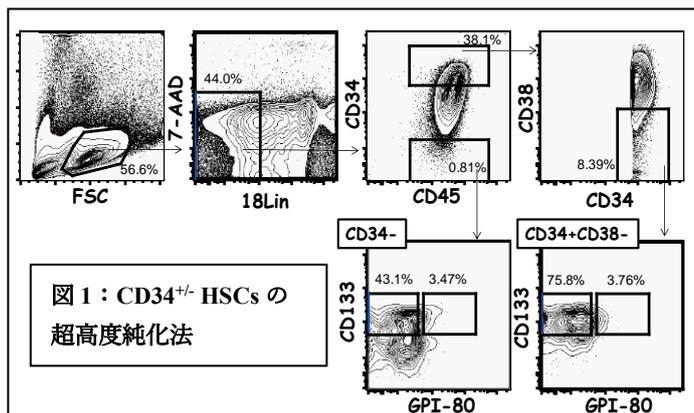
電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2344 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

<本研究の成果：概要>

我々は、骨髄内直接移植 (IBMI) 法を開発することにより、マウス CD34 抗原陰性 (CD34⁻) KSL 細胞 (Science, 1996) の counterpart である CD34⁻ SCID-repopulating cell (SRC) がヒト臍帯血中に存在する事を世界で初めて明らかにしている (Blood, 2003)。この臍帯血由来 CD34⁻ SRC (HSC) は、これまで最も未分化と考えられていた CD34⁺CD38⁻CD90⁺ SRC (HSC) (Science, 2011) を *in vitro* 及び *in vivo* で産生することができる。加えて、CD34⁻ SRC の長期骨髄再構築能について解析すると、NOG マウスで 1 次、2 次、3 次移植 (1 年以上) まで可能な myeloid-biased long-term repopulating HSC であることが明らかになった (Blood Cancer J, 2015; Cell Transplant, 2017)。このことは、CD34⁻ SRC が、ヒト HSC の階層制において頂点に位置することを示唆している。最近、我々は、CD34⁻ SRC (HSC) の陽性/濃縮分子マーカーとして CD133 抗原 (Leukemia, 2014) と GPI-80 抗原 (Blood, 2016) の同定に成功し、2 つの陽性マーカーを同時に用いることで HSC をほぼ完全に純化することに世界で初めて成功した (Nat Commun (2018)9:2202)。本研究では、独自に同定したヒト CB 由来 CD34⁻ HSC の陽性/濃縮マーカーである CD133 と GPI-80 抗原を用いる超高度純化法を開発し (図 1, 2)、単一細胞レベルでの移植実験や遺伝子解析を可能とすることに成功した (図 3~5)。その結果、CD34⁻ HSC は、自己複製能と長期骨髄再構築能を兼ね備えた未分化な HSC であり、従来の CD34⁺ HSC とは異なるクラスに属するヒト HSC と考えられた。加えて、CD34⁻ HSC が、高い赤血球・巨核球系細胞への分化能を有することも明らかにした (図 6)。以上より、ヒト CB 由来の CD34⁻ HSC が、階層制上で頂点に位置する未分化ヒト HSC であると共に、新たな分化経路 (Bypass route) を示す可能性を提唱した (図 7) (Nat Commun (2018)9:2202)。

CD133 と GPI-80 抗原を用いる超高度純化法開発



【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田)

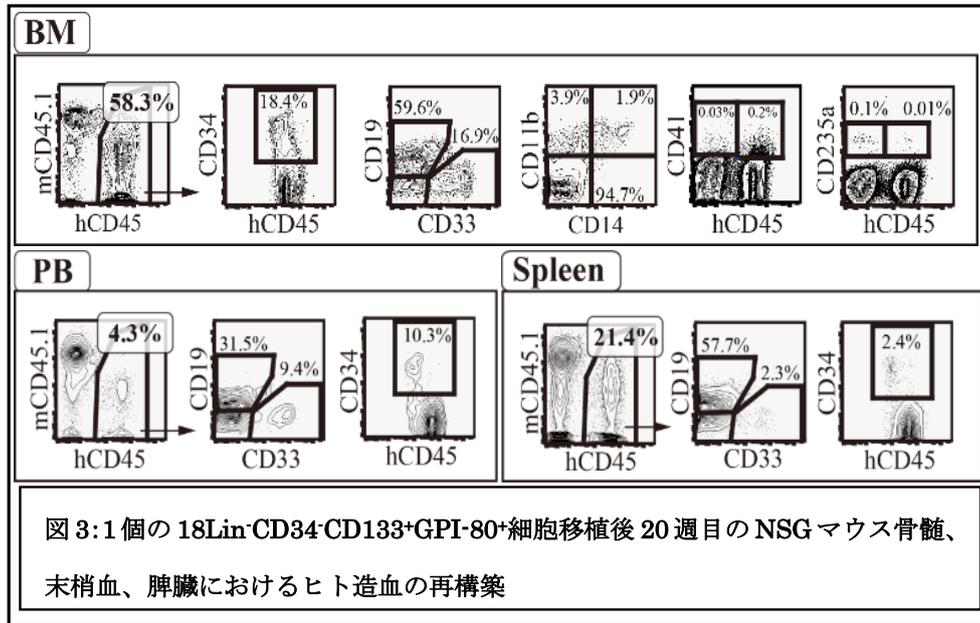
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2344 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

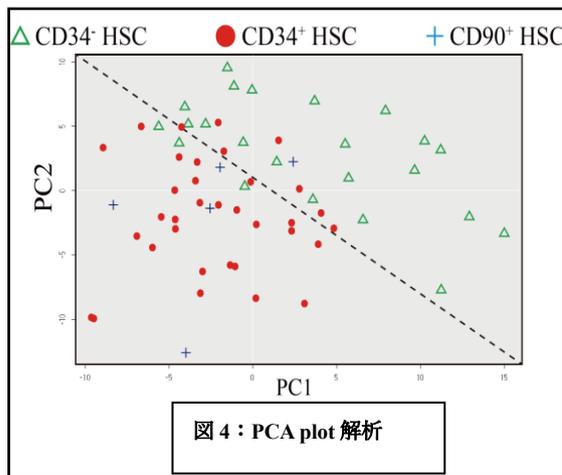
リリース先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、
科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ

PRESS RELEASE

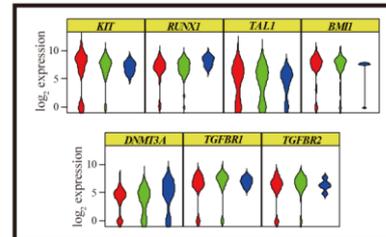
単一 CD34-SRC (HSC) の移植実験



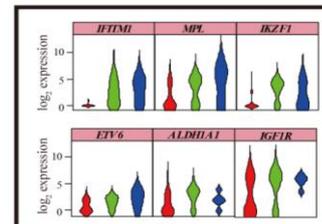
単一細胞レベルでの遺伝子解析



HSC maintenance genes (highlighted by yellow)



The genes highly expressed in CD34⁺ SRCs compared with CD34⁻ SRCs (highlighted by pink)



The genes highly expressed in CD34⁻ SRCs compared with CD34⁺ SRCs (highlighted by blue)

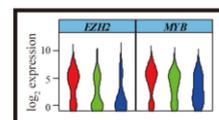


図 5: Violin plot 解析

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話: 072-804-2128 ファクス: 072-804-2344 メール: kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

リリース先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、
科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ

PRESS RELEASE

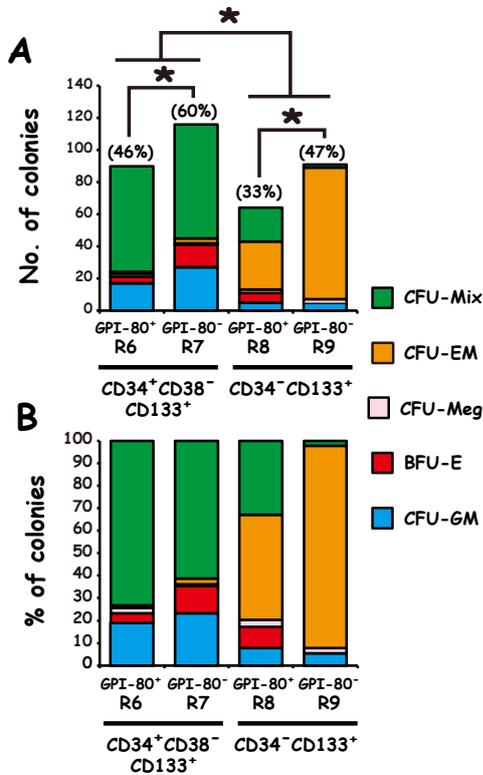


図 6：単一細胞レベルのコロニー形成能

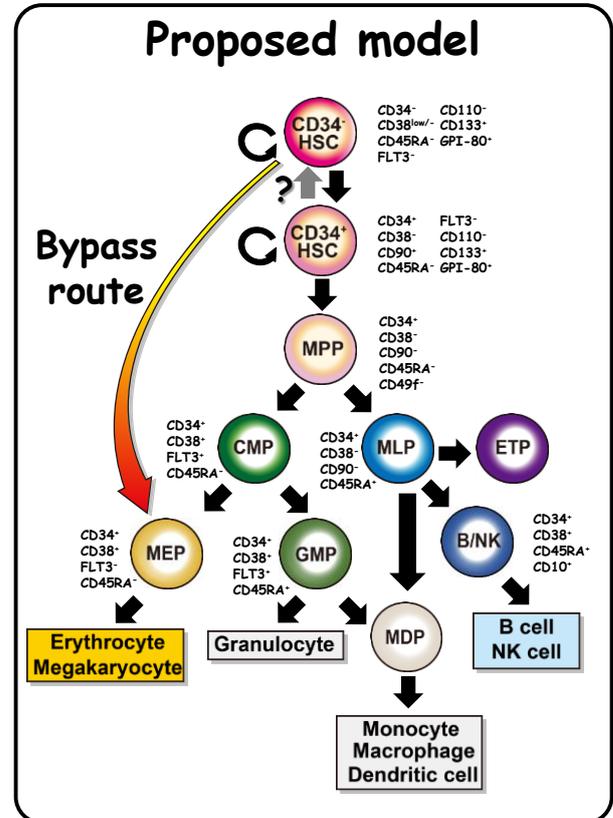


図 7：ヒト臍帯血由来 CD34-HSC の新たな階層制モデルと分化経路の提唱

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2344 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

【ヒト臍帯血由来 CD34 抗原陰性造血幹細胞の純化成功発表記者会見 参加申込書】

学校法人関西医科大学 広報戦略室 行

FAX 番号：072-804-2344

ご出席に際しては必要事項をご記入の上、
上記 FAX 番号宛に **6/19 (火) 午後 3 時まで**にご返信ください。

日時：平成 30 年 6 月 20 日 (水) 午後 2 時～
場所：学校法人関西医科大学 枚方学舎 1 階 オープンラウンジ
〒573-1010 大阪府枚方市新町 2-5-1

貴社名：

御所属：

御芳名：

媒体名：

御連絡先：

電話：

FAX：

Email：

※会場に駐車場のご用意はございません。恐れ入りますが取材車両は近隣の民間駐車場をご利用ください。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2344 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp