

京都大学教育研究振興財団助成事業  
成果報告書

平成25年12月24日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団  
会長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 医学研究科 輸血細胞治療部

職名・学年 博士課程2年

氏名 田村 彰 広

助成の種類	平成25年度 ・ 若手研究者在外研究支援 ・ 国際研究集会発表助成		
研究集会名	第55回アメリカ血液学会		
発表題目	C/EBP $\beta$ の造血幹細胞制御における役割		
開催場所	アメリカ合衆国 ルイジアナ州 ニューオーリンズ		
渡航期間	平成25年12月 6日 ~ 平成25年12月12日		
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有( )		
会計報告	交付を受けた助成金額	200,000円	
	使用した助成金額	200,000円	
	返納すべき助成金額	0円	
	助成金の使途内訳	航空券代	147,014円
		ホテル代	約10万円
		学会参加費	19000円
		その他現地での交通費や食事代など	約5万円
	計約30万円		
	交付いただいたお金を全額使わせていただきました		
当財団の助成について	今回は、お世話になり、大変ありがとうございました。基礎的研究に専念した大学院生にとっては、このような国際学会に参加するにあたって、経済的理由が最も障壁となります。貴財団の助成は、煩雑な手続きがないので、手続きに時間を取られることがなく、研究に専念しながら助成をうけることができ、大変感謝しております。貴財団の益々のご発展を心よりお祈り申し上げます。		

## <成果報告/田村彰広>

### 研究集会名

第 55 回アメリカ血液学会  
(55<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition)

### 開催場所

アメリカ合衆国 ルイジアナ州 ニューオーリンズ

### 開催期間

平成 25 年 12 月 7 日～平成 25 年 12 月 10 日

### 研究集会の概要

今回参加した ASH Annual Meeting and Exposition は、アメリカ血液学会の主催する年次総会であり、2013 年で 55 回を数えます。血液学の基礎から臨床まで幅広い内容を対象としており、約 2 万人が参加する世界で最も権威のある学術集会です。学会は 4 日間にわたって開催され、基調講演、口述発表、ポスター発表、Education Program などが行われます。これらの充実したプログラムに参加することにより、血液学の研究者として必要かつ正確な知識を得ることが出来るほか、論文にまだ発表されていないような最先端の知見にふれることができます。今回発表の研究成果は、正常の造血および白血病の病態にも関わる重要な転写因子・C/EBP $\beta$ の造血幹細胞の制御における機能を解明したものです。

今回、経由地のダラスに大寒波が来ており、飛行機は着陸したものの、乗継便が欠航となってしまう、2 日間ダラスの空港に足止めとなってしまいました。そのため、自らのポスターには間に合わず、共同演者に発表していただきました。2 日遅れで学会場に到着し、情報収集および発表者とのディスカッションを行いました。自らの発表ができず、非常に残念でしたが、世界の最先端で行われている研究内容を直接聞くことができ、自らの研究を行うにあたって非常に刺激をうけ、大変有意義な学会参加となりました。

### 研究内容の概要

CCAAT/Enhancer binding protein  $\beta$  (C/EBP $\beta$ )はロイシンジッパー型転写因子で、C/EBPファミリーのメンバーです。定常状態では、C/EBP $\alpha$ が顆粒球造血に必須であることが知られています。一方、感染症などの緊急時においては、C/EBP $\beta$ が造血幹・前駆細胞の増殖を介して、顆粒球造血に役割を果たしていることを、我々は明らかにしてきました。今回、我々は、C/EBP $\beta$ の造血幹細胞における役割を解析しました。

定常状態では、C/EBP $\beta$  KO マウスの造血に明らかな異常は報告されていません。我々は、はじめに、WT と C/EBP $\beta$  KO マウスの造血幹・前駆細胞の各分画を解析しました。LT-HSC、ST-HSC、multi-potent progenitors (MPP)、lymphoid primed multi-potent progenitors (LMPP)、の頻度は、WT と C/EBP $\beta$  KO マウスで差はありませんでした。

次に、C/EBP $\beta$  の造血幹細胞における機能を調べるために、競合移植を行いました。CD45.2+ の WT あるいは C/EBP $\beta$  KO マウスの骨髄細胞と、同数の CD45.1+ WT マウスの骨髄細胞を、CD45.1+ WT マウスに移植し、骨髄移植後、1 か月に 1 回、末梢血のキメリズムを解析しました。移植後 1 か月の末梢血キメリズムは、C/EBP $\beta$  KO 細胞で有意に低く、この差はその後も維持されていました。このことから、C/EBP $\beta$  KO 細胞のホーミング能あるいは移植後早期の増殖が障害されていることが考えられました。

次に、どちらが障害されているかを調べるために、ホーミングアッセイを行いました。ホーミング能に差がないことが示されました。このことから、移植後の C/EBP $\beta$  KO 細胞の移植後早期の増殖が障害されていることが考えられました。

化学療法後の造血回復における C/EBP $\beta$  の役割を調べるために、C57/BL6 マウスに 5-FU を投与し、5 日後の造血幹細胞をソーティングし、C/EBP $\alpha$  と C/EBP $\beta$  の mRNA 発現を調べました。C/EBP $\alpha$  の mRNA は 5FU 投与後大幅に低下したのに対して、C/EBP $\beta$  の mRNA はコントロールと同程度でした。

次に、ストレス負荷時の造血における、C/EBP $\beta$  の役割を調べるために、先ほどと同様の競合移植後のマウスに 1 か月に 1 回、5-FU を反復投与し、末梢血におけるキメリズムを毎回、次の 5-FU 投与前に解析しました。先ほどの結果と同様に、移植後 1 か月のキメリズムは、C/EBP $\beta$  KO 細胞で有意に低くなっていました。しかし、5-FU を繰り返し投与すると、C/EBP $\beta$  KO 細胞のキメリズムは徐々に増加し、WT 細胞のキメリズムと差がなくなりました。このことから、5-FU 反復投与における造血幹細胞の枯渇が、C/EBP $\beta$  KO 細胞では妨げられていることが考えられました。

以上の結果から、C/EBP $\beta$  は移植後早期の造血幹・前駆細胞の増殖に必要ですが、その後の維持には必要ではないと考えられました。また、C/EBP $\beta$  は、ストレス負荷時の造血幹細胞の枯渇に関わっていることが示唆されました。

## 謝辞

このような貴重な機会を与えてくださった京都大学教育研究振興財団とその関係者の方々に厚く御礼申し上げます。