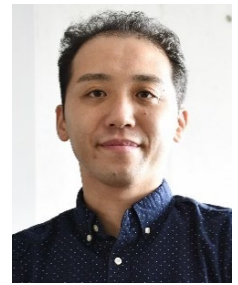


# 成体全能性幹細胞ニッチの探索と その分子的特徴の解明

## Exploration of the adult pluripotent stem cell niche and its molecular characterization

東邦大学 鹿島 誠



成体全能性幹細胞 (aPSC) は、成体の体内に存在しながら、あらゆる細胞種に分化できる分化能と無限の自己複製能を兼ね備える細胞である。哺乳類ではこのような細胞は、受精卵やごく初期の胚でのみ観察されるが、成体になると消失する。また、ES 細胞や iPS 細胞といった人工的な多能性幹細胞は存在するが、特殊な培養下でのみ維持可能であり、生体内では腫瘍を形成してしまいます。ところが、プラナリアなどの無脊椎動物の一部では、aPSC が成体内に恒常的に存在し、体の再生や無性生殖に実際に利用されている。プラナリアは体を切断しても消化器官や眼、脳を含む失われたすべての器官を再構成できるが、その能力の根幹にあるのが、*piwi* 遺伝子陽性の未分化細胞群 (neoblast) であり、その一部が aPSC であると考えられている (Wagner et al., 2011)。一般的に、幹細胞の安定維持には、生体内の周囲細胞や分泌因子などとの相互作用によって形成される「幹細胞ニッチ」が鍵を握ることが他の生物種で示されており、プラナリアにおいても同様のニッチの存在が近年ようやく示唆されはじめています (Sato et al., 2022)。

neoblast がどの分化細胞と隣接しているかを知ることは、ニッチの本体を明らかにするうえで不可欠であるが、それは長く技術的に不可能だった。本研究では、この壁を越える手段として、空間トランスクリプトーム解析技術の一つである Slide-seq V2 を導入した。これは、細胞サイズと同程度 (10  $\mu$  m) の解像度を持つバーコード付きビーズを基板上に敷き詰め、その上に凍結切片を押し当てることで、RNA 分子の発現パターンと空間情報を同時に取得する革新的手法である。従来の空間解析と比べ、検出できる RNA 量と空間分解能の両方で大きく性能が向上しており、細胞レベルに近い解像度での網羅的な空間情報付きの遺伝子発現解析を実現している。プラナリアの横断切片から約 3 万のスポットにおける遺伝子発現と空間的位置を可視化し、幹細胞マーカーである *piwiA* 遺伝子の分布を解析することで、幹細胞が特定の分化細胞群と空間的に近接して分布するスポットを抽出することで、aPSC ニッチ構成細胞の候補の同定を試みている。さらに、この解析結果の妥当性を検証するために、簡便な三重蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法を確立し、組織内での複数遺伝子の同時検出を可能とした。

今後、aPSC とニッチ候補細胞の相互作用を分子レベルで解明することで、成体全能性幹細胞の「居場所」と「つながり」を可視化し、再生能力の根幹に迫ることが期待される。

【キーワード】プラナリア、全能性幹細胞、空間トランスクリプトーム解析

【参考文献】

- Sato, Y., Shibata, N., Hashimoto, C., & Agata, K. (2022). Migratory regulation by MTA homologous genes is essential for the uniform distribution of planarian adult pluripotent stem cells. *Development, Growth & Differentiation*.
- Wagner, D. E., Wang, I. E., & Reddien, P. W. (2011). Clonogenic neoblasts are pluripotent adult stem cells that underlie planarian regeneration. *Science*

