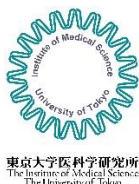




東京女子
医科大学



東京大学医科学研究所
The Institute of Medical Science
The University of Tokyo



広島大学



Press Release

報道解禁

ラジオ・テレビ・WEB：令和2年11月11日（水） 22時（日本時間）

新聞：令和2年11月12日（木） 朝刊

令和2年11月11日

学校法人 東京女子医科大学

東京大学医科学研究所

広島大学原爆放射線医科学研究所

シンガポール国立大学がん科学研究所

造血幹細胞老化の新規メカニズムを解明

東京女子医科大学・実験動物研究所の本田浩章らのグループは、東京大学医科学研究所の岩間厚志教授らの研究グループ、広島大学原爆放射線医科学研究所の稲葉俊哉教授らの研究グループ、シンガポール国立大学がん科学研究所の須田年生教授らの研究グループ、その他の研究グループと共同で、造血幹細胞老化を制御する新たなメカニズムを解明しました。本研究成果は2020年11月11日22時（米国東部時間8時）に米国血液学会 American Society of Hematology (ASH)発行の雑誌である、「Blood」のオンライン版で公開されます。

Point

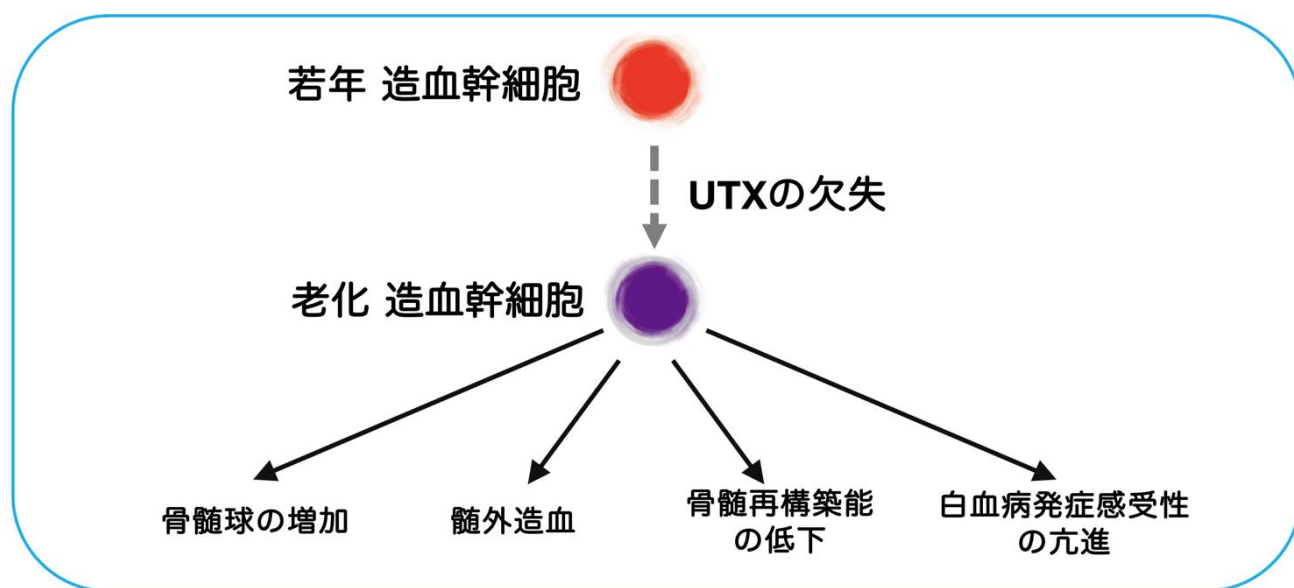
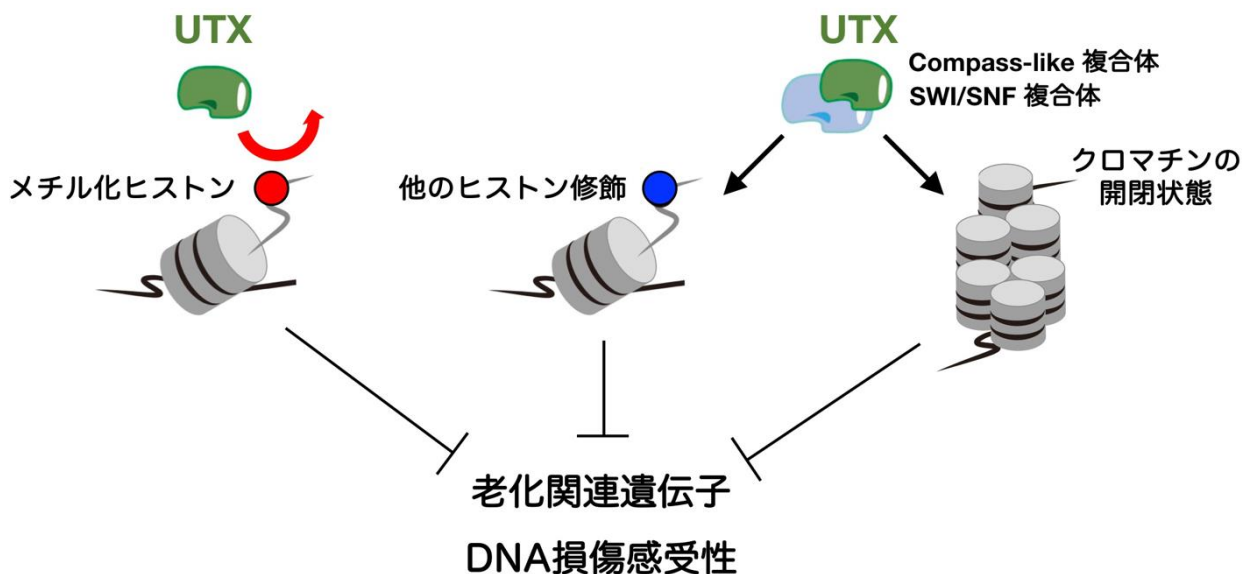
- ① ヒストン修飾は生体の恒常性に重要な役割を果たす。我々は、ヒストン脱メチル化酵素 UTX を欠失したマウスを作製し、UTX 欠失は造血幹細胞老化を誘導することを明らかとした。
- ② 若い造血幹細胞に比較して老化した造血幹細胞では UTX の発現が減少しており、UTX の機能低下は生理的老化にも関与していると想定された。
- ③ UTX は脱メチル化活性依存的なメカニズムと非依存的なメカニズムとの両方を介して、造血幹細胞老化を制御していることが明らかとなった。

I 研究の背景と経緯

血球細胞は多様な種類の細胞で構成されており、それらすべての細胞は、ごく少数の造血幹細胞が増殖・分化することで生涯を通じて供給されますが、造血幹細胞は加齢に伴う機能低下、すなわち老化することが知られています。造血幹細胞の機能維持にはエピジェネティクス（DNAの配列変化によらず遺伝子発現を制御するシステム）が重要な役割を担うことが知られており、代表的なエピジェネティックな発現制御機構であるヒストンメチル化修飾は、メチル化酵素と脱メチル化酵素の働きのバランスによってコントロールされています。そこで、本研究チームは、ヒストン脱メチル化酵素として同定された UTX に着目し、後天的に UTX の欠失を誘導できるマウスを作成し、造血系を中心に解析を行いました。

脱メチル化活性依存的制御

脱メチル化活性非依存的制御



II 研究の内容

解析の結果、UTX 欠失マウスは、末梢血中の骨髓球とよばれる細胞が増加しており、種々の血液細胞で異型成が認められました（図 1A）。また、骨髓以外には通常存在しない造血幹細胞が UTX 欠失マウスでは脾臓や末梢血で数多く存在しており、骨髓以外での造血である髄外造血が起こっていることが示されました（図 1B）。

マウスに白血病を誘導するウイルスを感染させたところ、コントロールマウスと比較して UTX 欠失マウスは短期間で全てのマウスが白血病を発症し、UTX 欠失は白血病発症感受性を亢進させることが明らかになりました (図 1C)。さらに、コントロールマウスと UTX 欠失マウスから造血幹細胞を単離し放射線を照射した同系マウスに移植したところ、UTX 欠失造血幹細胞は造血を再構成する機能である骨髄再構築能が低下していることが示されました (図 1D)。

図1A 末梢血中の骨髓球細胞数(左)と血球の異型性(右)

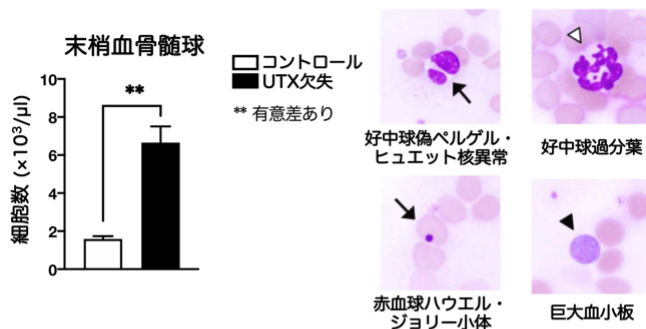


図1C マウス白血病ウイルス感染後の生存曲線

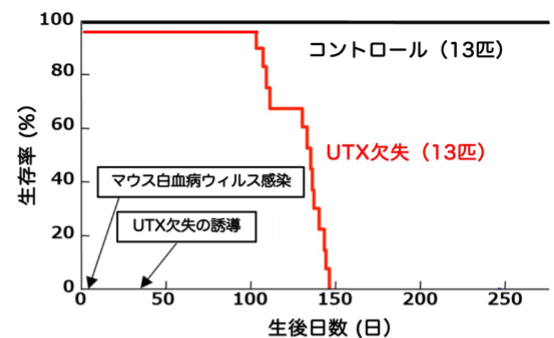


図1B 脾臓と末梢血における造血幹細胞数

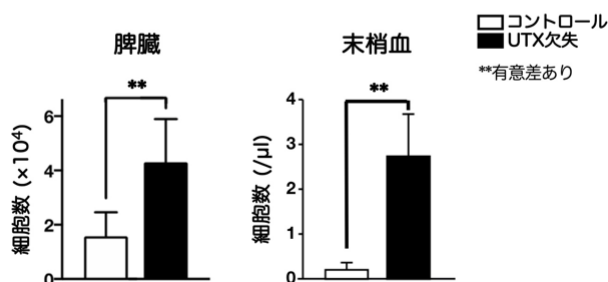
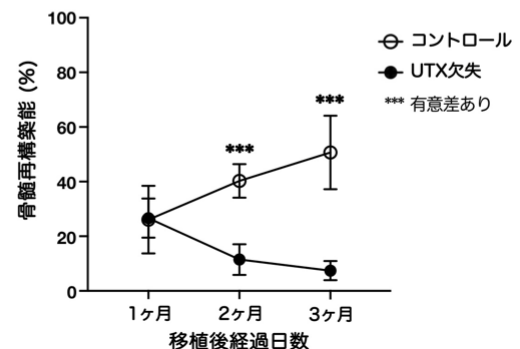
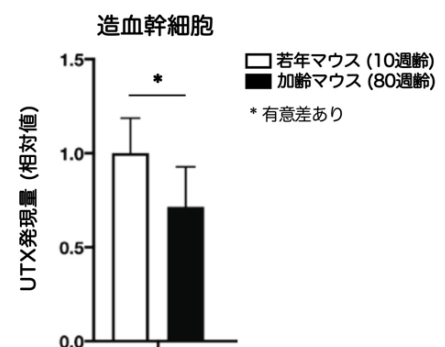


図1D 移植実験による骨髄再構築能の検証



UTX 欠失マウスに認められた骨髓球の増加、血球の異型成、髄外造血、白血病発症感受性の亢進、骨髄再構築能の低下は、老化した血液細胞に特徴的な表現型として知られています。そこで、UTX 欠失による造血幹細胞における遺伝子発現変化と、生理的な加齢により老化した造血幹細胞における遺伝子発現変化を比較したところ、両者の発現変化には有意な相関を認め、UTX 欠失は表現型のみでなく遺伝子発現も老化に誘導することが明らかになりました。また、UTX 欠失造血幹細胞は、細胞表面抗原発現変化や、活性酸素種の蓄積や、DNA 損傷に対する応答性の遅延など、これまで老化した造血幹細胞で報告されている変化を呈するも明らかになりました。実際に老化した造血幹細胞では若い造血幹細胞と比較して UTX の発現が減少しており、UTX の機能低下は生理的老化にも関与している可能性が高いと考えられました (図 2)。これらの結果は、UTX は老化関連遺伝子群の発現を制御することで造血幹細胞の機能を維持していることを初めて示したものです。

図2 加齢によるUTX発現量の変化





東京女子
医科大学



東京大学医科学研究所
The Institute of Medical Science
The University of Tokyo



広島大学



Press Release

次に UTX がその脱メチル化活性によってどの遺伝子の発現を制御しているかを検証するため、UTX 欠失造血幹細胞のヒストンメチル化状態の網羅的な解析を行い、その結果と遺伝子発現パターンを組み合わせた解析を行いました。その結果、UTX によるヒストン脱メチル化によって TGF- β シグナリングに関連する遺伝子の発現が制御されていることが明らかとなりました。その一方で、その他の老化関連遺伝子は UTX のヒストン脱メチル化によって制御されている証拠は得られませんでした。UTX はそのヒストン脱メチル化活性以外にも、ヒストンメチル化に関与する COMPASS-like 複合体やヒストンの開閉状態を制御する SWI/SNF 複合体といったエピジェネティックな発現制御を行う複合体の構成因子として遺伝子発現制御に関わることが知られています。

そこで、既存の次世代シーケンサーのデータを利用して解析を行った結果、老化関連遺伝子群の多くは COMPASS-like 複合体や SWI/SNF 複合体の制御下にある可能性が示されました。以上の結果は、UTX はその脱メチル化活性依存的、非依存的な発現制御機構の両方を介して、老化関連遺伝子群の発現を制御することで造血幹細胞の維持に貢献していることを強く示唆しています。

Ⅲ 今後の展開

本研究の結果から、UTX は造血幹細胞において老化関連遺伝子群の発現を制御することで造血系の恒常性を維持しており、その欠失は造血幹細胞老化を誘導することが示されました。今後は、UTX 発現は造血幹細胞で加齢とともに低下するところから、UTX の発現維持や導入による抗老化効果の検証や、他の組織幹細胞老化における UTX の役割の解明を目的として実験を進める予定です。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京女子医科大学医学部実験動物研究所・所長、先端生命医科学専攻疾患モデル研究分野・教授
本田 浩章（ホンダ ヒロアキ）

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

Tel: 03-3353-8111 内線 42451

Fax: 03-5269-7423

E-mail: honda.hiroaki@twmu.ac.jp

東京大学医科学研究所 附属幹細胞治療研究センター 幹細胞分子医学分野・教授
岩間厚志（イワマ アツシ）

〒108-8639 東京都白金台 4-6-1

Tel: 03-6409-2180

Fax: 03-6409-2182

E-mail: 03aiwama@ims.u-tokyo.ac.jp



東京女子
医科大学



東京大学医科学研究所
The Institute of Medical Science
The University of Tokyo



広島大学



Press Release

広島大学原爆放射線医科学研究所 がん分子病態研究分野・教授

稲葉 俊哉 (イナバ トシヤ)

Tel: 082-257-5834

E-mail: tinaba@hiroshima-u.ac.jp

シンガポール国立大学 がん研究所・主任研究員 / 教授

Center for Translational Medicine, 14 Medical Drive, #12-01, Singapore 117599

須田 年生 (スダ トシオ)

Tel: +065-9728-4311

E-mail: csits@nus.edu.sg

<報道担当>

東京女子医科大学 広報室

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

Tel: 03-3353-8111

Fax: 03-5269-7326

E-mail: kouhou.bm@twmu.ac.jp

東京大学医科学研究所 国際学術連携室 (広報)

〒108-8639 東京都白金台 4-6-1

Tel: 090-9832-9760

Fax: 03-5449-5496

E-mail: koho@ims.u-tokyo.ac.jp

広島大学 財務・総務室広報部広報グループ

Tel: 082-424-3701

Fax: 082-424-6040

E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

シンガポール国立大学 がん科学研究所 広報グループ

14 Medical drive, MD6 12-01

CSI, NUS. SG 117599

Tel: +65-9692-1946

E-mail: xueyan@nus.edu.sg



東京女子
医科大学



東京大学医科学研究所
The Institute of Medical Science
The University of Tokyo



広島大学



Press Release

【プレス情報】

1. 掲載誌名 Blood
2. 論文タイトル UTX maintains functional integrity of murine hematopoietic system by globally regulating aging-associated genes.
3. 論文著者 [Sera Y](#), [Nakata Y](#), [Takeshi Ueda T](#), [Yamasaki N](#), [Koide S](#), [Kobayashi H](#), [Ikeda Ki](#), [Kobatake K](#), [Iwasaki M](#), [Oda H](#), [Wolff L](#), [Kanai A](#), [Nagamachi A](#), [Inaba T](#), [Sotomaru Y](#), [Ichinohe T](#), [Koizumi M](#), [Miyakawa Y](#), [Honda Zi](#), [Iwama A](#), [Suda T](#), [Takubo K](#), [*Honda H](#).
(*: corresponding author)
4. 論文のオンライン掲載日と報道解禁日(Embargo) 2020年11月11日8時(米国東部時間)

【本成果を得るにあたりご協力いただいた大学・研究所、援助をいただいた研究費・助成金】

本研究成果は、東京女子医科大学、広島大学、近畿大学、国際医療研究センター研究所、東京大学医科学研究所、お茶の水女子大学の共同研究によるものです。本研究は、日本学術振興会（JSPS）の科学研究費（17J05696, 19H03693, 19K22546）、日本血液学会助成金の助成を得て進められました。