

報道機関 各位

熊本大学

ストレス暴露後のクロマチン制御による造血幹細胞機能と造血の回復

(ポイント)

- クロマチン^(*)制御因子であるHmga2が、造血幹細胞のストレス応答を制御して、造血の回復を促す仕組みを明らかにしました。
- ヒトの重症感染症やがん治療後の造血不全に対して、速やかな造血を回復する治療法開発が期待されます。

(概要説明)

熊本大学国際先端医学研究機構の指田吾郎特別招聘教授らは、クロマチンを制御する因子の一つであるHmga2が、造血幹細胞のストレス応答を制御して、造血の回復を促す仕組みを明らかにしました。

人が感染症や抗がん剤などの薬剤に暴露されると、早い時期に赤血球や血小板といった血液細胞は減少します。こうしたストレスによる造血障害からの回復には、骨髄にいる造血幹細胞が欠かせません。一般的に、ストレスに暴露されると、造血幹細胞は増殖するだけでなく、分化して血液細胞の産生を進めますが、その機序は完全には明らかにはなっていません。

今回、クロマチン制御因子であるHmga2の高発現を誘導できるマウスと、Hmga2の遺伝子を欠損できるマウスを作製して、ストレスのない定常状態と、抗がん剤や炎症性サイトカインに暴露されたストレス状況での造血幹細胞におけるHmga2の作用機序を解析しました。その結果、Hmga2は、抗がん剤投与などのストレス状況では、造血幹細胞や造血の回復を速やかに進めることがわかり、その仕組みも解明しました。

今回の遺伝子改変マウス解析でわかった造血幹細胞のHmga2によるストレス応答機序を応用することで、ヒトの重症感染症やがん治療後の造血不全に対して、速やかに造血を回復する治療法開発が期待されます。

本研究成果は2024年5月29日に欧州の学術雑誌「EMBO J」に掲載されました。また、本研究は、文部科学省科学研究費助成事業などの支援を受けて実施したものです。

(説明)

[背景]

人が感染症や抗がん剤などの薬剤に暴露されると、早い時期に赤血球や血小板といった血液細胞は減少します。こうしたストレスによる造血障害からの回復には、骨髄にいる造血幹細胞が欠かせません。一般的に、ストレスに暴露されると、造血幹細胞は増殖するだけでなく、分化して血液細胞の産生を進めますが、その機序は完全に明らかにはなっていません。今回の研究では、クロマチンを制御する因子の一つである*Hmga2*が、造血幹細胞のストレス応答を制御して、造血の回復を促す仕組みを明らかにしました。

[研究の内容]

今回の研究では、非常に増殖する胎児の造血幹細胞で高く発現している*Hmga2*遺伝子に着目しました。*Hmga2*はDNAに結合するだけでなく、クロマチン構造を開いて、標的遺伝子の発現を活性化する機能が知られていました。胎児に比べて、成人の造血幹細胞では、*Hmga2*の発現は低下しています。そこで、本研究グループでは、*Hmga2*の高発現を誘導できるコンディショナルノックインマウスと、*Hmga2*遺伝子を欠損できるコンディショナルノックアウトマウスを作製しました。これらの遺伝子改変マウスを用いて、ストレスのない定常状態と、抗がん剤や炎症性サイトカインに暴露されたストレス状況での造血幹細胞の細胞機能と*Hmga2*の作用機序を解析しました。

[成果]

今回の研究で、定常状態においては、*Hmga2*は、成体の造血幹細胞や造血にとって不可欠でないことがわかりました。一方で、抗がん剤投与などのストレス状況では、造血幹細胞や造血の回復を速やかに進めることがわかりました。その仕組みとして、造血幹細胞が、TNF- α といった炎症性サイトカインに暴露されると、細胞内でカゼインキナーゼ (CK2) によって、*Hmga2*タンパクがリン酸化されます。このリン酸化によって、炎症応答を抑えるようにクロマチンに結合して、炎症関連転写因子の機能を抑制しました。一方、造血幹細胞の増殖 (自己複製) や血小板の産生を進めるための*Hmga2*のクロマチンへの結合や遺伝子発現の活性化には、*Hmga2*のリン酸化は関わっていませんでした。

[展開]

今回遺伝子改変マウスでわかった造血幹細胞の *Hmga2* によるストレス応答機序を応用することで、ヒトの重症感染症やがん治療後の造血不全状態に対して、速やかに造血を回復する治療法開発が期待されます。

[用語解説]

*クロマチン：DNA とヒストンタンパクの複合体

(論文情報)

論文名 : Chromatin modifier Hmga2 promotes adult hematopoietic stem cell function and blood regeneration in stress conditions.

著者 : Sho Kubota, Yuqi Sun, Mariko Morii, Jie Bai, Takako Ideue, Mayumi Hirayama, Supannika Sorin, Eerdunduleng, Takako Yokomizo-Nakano, Motomi Osato, Ai Hamashima, Mihoko Iimori, Kimi Araki, Terumasa Umemoto, Goro Sashida

掲載誌 : The EMBO J

doi : 10.1038/s44318-024-00122-4

URL : <https://www.embopress.org/doi/full/10.1038/s44318-024-00122-4>

【お問い合わせ先】

熊本大学国際先端医学研究機構 (IRCMS)

担当 : 渡辺

電話 : 096-373-6847

e-mail : ircms@jimu.kumamoto-u.ac.jp