

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08348

研究課題名(和文)造血システムの加齢に伴うエピゲノム変化と造血器腫瘍発症の分子基盤

研究課題名(英文) Epigenetic changes in hematopoietic system during aging and molecular basis of hematopoietic tumor

研究代表者

大島 基彦 (Oshima, Motohiko)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：70506287

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、加齢に伴う造血システムの生理的な変化の分子基盤を解明し、その造血器疾患における病因論的意義を示す目的で、若齢および老齢マウスの造血幹、前駆細胞における、遺伝子発現とオープンクロマチン領域の変化について検証を行った。その結果、老齢造血幹、前駆細胞では、様々な転写因子ネットワークが変化していることが示され、中でも外的ストレスの暴露に伴うエピジェネティックな変化が、老齢造血幹細胞の表現型に関わっていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、若齢および老齢マウスの造血幹、前駆細胞の変化について検証を行った結果、加齢に伴い外的ストレスに関わる様々な転写因子ネットワークが変化することが明らかになった。本研究により解明された、加齢に伴う造血システムの生理的な変化の分子基盤を通じて、高齢化社会において急増しつつある、加齢関連造血器疾患の発症予防や新規治療法の開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：To explore the difference in hematopoietic system during aging and clarify the pathogenic

significance in hematopoietic disease, we perform RNA-seq and ATAC-seq using hematopoietic stem and progenitor cells to evaluate the differentially expressed genes and differentially accessible regions respectively. The results showed that many transcription factor networks has been changed during aging, indicating that the history of exposure to external stresses are epigenetically inscribed in HSCs to augment their responses to subsequent stimuli.

研究分野：分子生物学

キーワード：加齢 造血

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴い造血幹細胞は、幹細胞活性の減弱や骨髄球系への分化の偏りなど様々な変化を示すとともに、骨髄球系腫瘍の温床となる。エピゲノムも様々な変化することが想定されているがその詳細は不明である。このような中、健康な成人においても遺伝子変異を伴ったクローナル造血が認められ、加齢に伴いその頻度が増加するとともに、造血器腫瘍の発症に密接に関与することが明らかにされた (Genovese et al., NEJM 371:2477, 2014)。近年、複数のエピジェネティック制御遺伝子が高齢者におけるクローナル造血の原因遺伝子として報告されている。造血器腫瘍は加齢とともに増加するが、特に MDS はその頻度が上昇し、超高齢社会において罹患者が急増しているが、生理的加齢に伴い変化する造血幹細胞のエピゲノム特性にどのように依存するのかが不明である。

2. 研究の目的

本研究では、若齢および老齢マウスの造血幹細胞および前駆細胞の遺伝子発現とクロマチン変化について詳細に検証することで、造血システムの加齢に伴う生理的な変化についての包括的な分子基盤を明らかにするとともに、加齢関連造血器疾患における病因論的意義の解明に繋げる。

3. 研究の方法

若齢および老齢マウスの造血幹細胞 (HSC), MPP1, MPP2, MPP3, MPP4, GMP, MEP および CLP を用いて ATAC-seq を行い、各分画において加齢に伴い変動するオープンクロマチン領域 (differentially accessible regions : DARs) を同定するとともに、変動領域のモチーフ解析を行うことで、変動を制御する転写因子について検証を行う。また、同じ分画を用いて RNA-seq も合わせて行い、各分画における発現変動遺伝子群の抽出と GO 解析、Pathway 解析等を行う。更に、DARs に紐付けられた遺伝子の発現変動について検証することで、加齢に伴う転写制御ネットワークの変化を明らかにする。

4. 研究成果

若齢および老齢マウスの造血幹細胞 (HSC), MPP1, MPP2, MPP3, MPP4, GMP, MEP および CLP を用いて、ATAC-seq によるオープンクロマチン領域の変化と RNA-seq による遺伝子発現の変化について解析を行った (図 1)。その結果、特に HSC で、加齢に伴い開く変動領域 differentially accessible regions (DARs) が最も多く見られ、その多くは遺伝子間領域やイントロン領域に存在することが明らかになった。また一方で、GMP, MEP および CLP に特異的な DAR も一部存在することが示された。また open DAR に紐付けられた近傍遺伝子の発現を調べたところ、若齢に比べ老齢 HSC で有意に上昇することが示された。

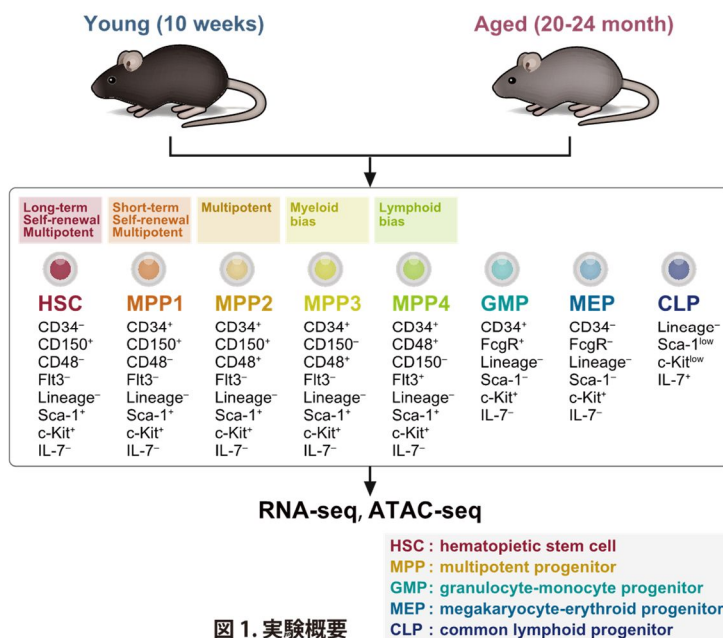


図 1. 実験概要

次に、DARs を用いたモチーフ解析を行ったところ、HSC において、加齢に伴い STAT ファミリーや ATF、CNC、Smad ファミリーモチーフを含む領域が開く一方で、Hox や FOX ファミリーモチーフを含む領域は、加齢に伴い閉じることが明らかとなった。STAT モチーフを含む DARs の多くは MPP1 でも開く傾向にあったが、一部を除いて殆どは前駆細胞において開かなくなっていることが示された (図 2A)。また、DARs に紐付けられた遺伝子の発現は老齢 HSC において有意に増加

しており、多くはHSCにおいて最も顕著に変動していた(図2B)。MPP2においては、GATAファミリーモチーフが加齢に伴い開くことが示された。老齢HSCでは、STATを含めサイトカインシグナルに関わるモチーフが多く開いていることから、若齢及び老齢HSCにサイトカイン刺激を加えて、遺伝子発現変動を検証したところ、多くのDAR関連遺伝子の発現が、若齢に比べ老齢HSCで有意に高い値で上昇することが示された(図2C)。これらの結果から、外的ストレスの暴露に伴うHSCのエピジェネティックな変化が、老齢HSCのストレス刺激に対する反応の増強に関わることが示唆された。

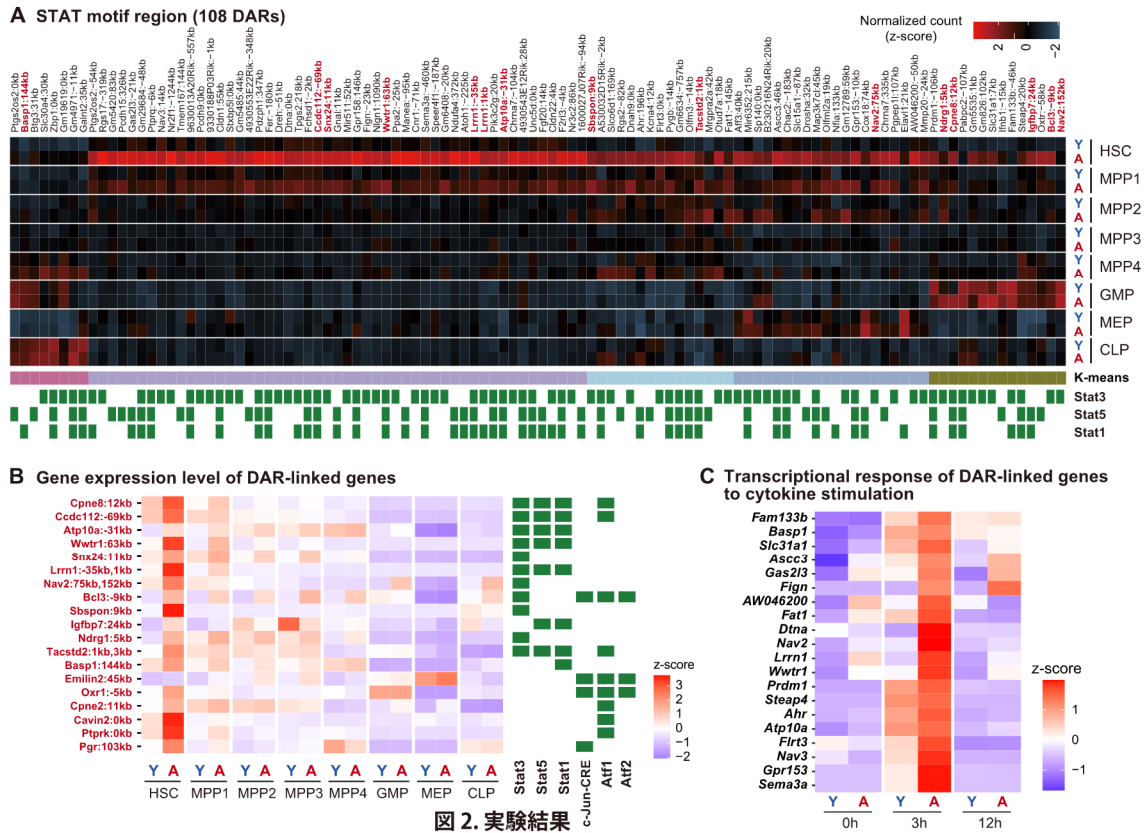


図2. 実験結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kuribayashi W, Oshima M, Itokawa N, Koide S, Nakajima-Takagi Y, Yamashita M, Yamazaki S, Rahmutulla B, Miura F, Ito T, Kaneda A, and Iwama A.	4. 巻 218
2. 論文標題 Limited rejuvenation of aged hematopoietic stem cells in young bone marrow niche.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Exp Med	6. 最初と最後の頁 e20192283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1084/jem.20192283.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Zhong C, Kayamori K, Koide S, Shinoda D, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Nagai Y, Mimura N, Sakaida E, Yamazaki S, Iwano S, Miyawaki A, Ito R, Tohyama K, Yamaguchi K, Furukawa Y, Lennox W, Sheedy J, Weetall M, Iwama A.	4. 巻 111
2. 論文標題 Efficacy of the novel tubulin polymerization inhibitor PTC-028 for Mmyelodysplastic syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 4336-4347
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14684.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Aoyama K, Shinoda D, Suzuki E, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Koide S, Rizq O, Si S, Tara S, Sashida G, Iwama A.	4. 巻 35
2. 論文標題 PRC2 insufficiency causes p53-dependent dyserythropoiesis in myelodysplastic syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1156-1165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41375-020-01023-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nitta E, Itokawa N, Yabata S, Koide S, Hou LB, Oshima M, Aoyama K, Saraya A, Iwama A.	4. 巻 521
2. 論文標題 Bmi1 counteracts hematopoietic stem cell aging by repressing target genes and enforcing the stem cell gene signature.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 612-619
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2019.10.153.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Rizk M, Rizq O, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Koide S, Saraya A, Isshiki Y, Chiba T, Yamazaki S, Ma A, Jin J, Iwama A, Mimura N.	4. 巻 110
2. 論文標題 Akt inhibition synergizes with polycomb repressive complex 2 inhibition in the treatment of multiple myeloma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3695-3707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14207.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Isshiki Y, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Aoyama K, Rizk M, Kurosawa S, Saraya A, Kondo T, Sakaida E, Nakaseko C, Yokote K, Koseki H, Iwama A.	4. 巻 3
2. 論文標題 KDM2B in polycomb repressive complex 1.1 functions as a tumor suppressor in the initiation of T-cell leukemogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Adv	6. 最初と最後の頁 2537-2549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018028522.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyagi S, Sroczynska P, Kato Y, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Rizq O, Takayama N, Saraya A, Mizuno S, Sugiyama F, Takahashi S, Matsuzaki Y, Christensen J, Helin K, Iwama A.	4. 巻 133
2. 論文標題 The chromatin-binding protein Phf6 restricts the self-renewal of hematopoietic stem cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2495-2506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019000468.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sashida G, Oshima M, Iwama A.	4. 巻 110
2. 論文標題 Deregulated Polycomb functions in myeloproliferative neoplasms.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 170-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02600-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aoyama K, Oshima M, Koide S, Suzuki E, Mochizuki-Kashio M, Kato Y, Tara S, Shinoda D, Hiura N, Nakajima-Takagi Y, Sashida G, Iwama A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Ezh1 Targets Bivalent Genes to Maintain Self-Renewing Stem Cells in Ezh2-Insufficient Myelodysplastic Syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 161-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.10.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tara S, Isshiki Y, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Aoyama K, Tanaka T, Shinoda D, Koide S, Saraya A, Miyagi S, Manabe I, Matsui H, Koseki H, Bardwell VJ, Iwama A.	4. 巻 132(23)
2. 論文標題 Bcor insufficiency promotes initiation and progression of myelodysplastic syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2470-2483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2018-01-827964.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wang C, Oshima M, Sato D, Matsui H, Kubota S, Aoyama K, Nakajima-Takagi Y, Koide S, Matsubayashi J, Mochizuki-Kashio M, Nakano-Yokomizo T, Bai J, Nagao T, Kanai A, Iwama A, Sashida G.	4. 巻 128(9)
2. 論文標題 Ezh2 loss propagates hypermethylation at T cell differentiation-regulating genes to promote leukemic transformation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 3872-3886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI94645.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Si S, Nakajima-Takagi Y, Iga T, Tsuji M, Hou L, Oshima M, Koide S, Saraya A, Yamazaki S, Takubo K, Kubota Y, Minamino T, Iwama A.	4. 巻 63
2. 論文標題 Hematopoietic insults damage bone marrow niche by activating p53 in vascular endothelial cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Hematol	6. 最初と最後の頁 41-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2018.04.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Oshima M, Aoyama K, Nakajima-Takagi Y, Koide S, Iwama A.
2. 発表標題 Activation of Keap1-Nrf2 pathway in HSCs during aging.
3. 学会等名 第17回幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oshima M, Itokawa N, Kuribayashi W, Aoyama K, Nakajima-Takagi Y, Koide S, Iwama A.
2. 発表標題 Epigenetic hallmarks of aging hematopoietic stem cells.
3. 学会等名 第16回幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Oshima M, Aoyama K, Nakajima-Takagi Y, Koide S, Iwama A.
2. 発表標題 Activation of Keap1-Nrf2 pathway in HSCs during aging.
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------