

造血幹細胞エイジングを規定するエピジェネティック機構の統合的理解

Deciphering of the epigenetic machinery that determines
the hallmarks of hematopoietic stem cell aging

課題番号：19H05653

岩間 厚志（IWAMA Atsushi）

東京大学医科学研究所・教授



研究の概要（4行以内）

マウス造血幹細胞の加齢特性をエピジェネティックな観点から明らかにする。加齢とともに拡大する造血幹細胞の多様性や外的ストレスがエピジェネティック記憶として蓄積される実態を解明するとともに、加齢関連骨髄球系腫瘍の発症の基盤となる加齢造血幹細胞のエピゲノム要因を明らかにする。これら一連の解析を通して、加齢造血幹細胞への介入法の創出を目指す。

研究分野：血液内科

キーワード：造血幹細胞、エイジング、エピジェネティクス

1. 研究開始当初の背景

造血幹細胞は骨髄ニッチに存在しながら、様々な状況に応じて血液細胞を供給し続けるが、個体の加齢に伴い内因性・外因性の多様なストレスに曝露されダメージを蓄積しながら、質的・量的な機能低下をきたす。造血幹細胞の機能低下は、貧血やリンパ球の減少・機能不全による免疫系の減弱など造血システムの破綻をもたらし、酸素供給不全や易感染性、持続的な炎症など全身の臓器に影響を及ぼし、個体の機能低下を促進する。さらに、加齢に伴う造血幹細胞の特性変化は、加齢に伴い頻度が増加する造血腫瘍の温床となる。このように、造血幹細胞の機能低下は個体の機能低下に直結する。したがって、加齢を造血幹細胞の観点から理解することは重要な意義を有する

2. 研究の目的

(1) 骨髄における造血幹細胞の維持期と機能低下を来す加齢期をマウス造血幹細胞の一連のライフコースとして捉え、その加齢に伴う特性変化をエピジェネティックな観点から明らかにする。特に、外的ストレスが造血幹細胞にどのようなエピジェネティック記憶として蓄積され、その機能低下を引き起こすのかを解明する。また、(2) 加齢とともに拡大する造血幹細胞の機能的な多様性を、シングルセルレベルのエピジェネティック解析を通して明らかにする。さらに、(3) 造血幹細胞の機能低下に関わる加齢ニッチ細胞の変化と、(4) 加齢に伴い著増する骨髄球系腫瘍の発症の基盤となる加齢造血幹細胞

のエピゲノム要因を明らかにする。これら一連の解析を通して、造血幹細胞の機能低下を統合的に理解し、加齢造血幹細胞の再活性化や形質転換の回避などの介入法の創出を目指す。

3. 研究の方法

若齢・加齢マウスの造血幹細胞のトランスクリプトーム、オープンクロマチン領域、ヒストン修飾、DNAメチル化プロファイルを取得するとともに、シングルセル解析も実施し、造血幹細胞の加齢変化の基盤となるエピジェネティクスを明らかにする。さらに、造血幹細胞の機能低下に関わる加齢ニッチ細胞の変化と、加齢に伴い著増する骨髄球系腫瘍の発症の基盤となる加齢造血幹細胞のエピゲノム要因を明らかにする。これら一連の解析を通して、造血幹細胞の機能低下を統合的に理解し、加齢造血幹細胞の再活性化や形質転換の回避などの介入法の創出を目指す。

4. これまでの成果

- ① 造血幹細胞のクロマチン・エピゲノム解析：若齢・加齢マウスの造血幹細胞のトランスクリプトーム、オープンクロマチン領域解析から、加齢造血幹細胞に特異的な **chromatin accessibility** の変化を同定した。その解析から、造血幹細胞にストレス暴露履歴がクロマチンに記憶され、ストレス再チャレンジ時により強い反応が起こることを見出し、ストレス反応性の違いが加齢造血幹細胞の特性の一つであることを明らかとした（論文投稿中）。
- ② 造血幹細胞の多様性を規定するクロマチン

ン・エピゲノム特性のシングルセル解析：若齢・加齢造血幹細胞のシングルセル RNA-seq 解析から、加齢造血幹細胞の多様性を同定することに成功するとともに、*Clusterin (Clu)* の発現が一つのクラスターの加齢変化をマーキング可能であることを見出した。また、IFN 応答シグナチャーを示すクラスターが加齢とともに増えることも明らかとなった。*Clu* の発現と IFN 応答性を指標に加齢造血幹細胞の多様性をより明らかにできる可能性が示され、解析を進めている。

③ 造血幹細胞の機能低下に関わるニッチ異常の解明：加齢造血幹細胞を前処置なしに若齢マウスへ移植する実験系により、加齢造血幹細胞のニッチを若齢ニッチにおきかえることに成功した。この際、加齢造血幹細胞の遺伝子発現プロファイルは若齢型に大幅に戻るものの、その機能は回復せず、DNA メチル化変化も若齢パターンに戻ることはなかった。加齢に伴う造血幹細胞の機能低下は、エピゲノムの変化により依存し、骨髓ニッチに依存せず非可逆的であることが示唆された (*J Exp Med* 2021)。

④ 骨髓球系腫瘍発症における加齢造血幹細胞のエピゲノム要因の解明：EZH2 はポリコム複合体 2 の酵素活性を持つ構成因子であり、高齢者で発症する骨髓異形成症候群 (MDS) などの血液腫瘍で機能喪失型変異が見られがん抑制因子として機能する。Ezh2 ノックアウトマウスを解析したところ、MDS で見られるポリコム複合体 2 (PRC2) の機能不全が MDS の赤血球系の無効造血に関わることが明らかとなった (*Leukemia* 2020)。

⑤ 機能低下造血幹細胞の再活性化・機能増強法の創出：ポリコム郡遺伝子 *Bmi1* の強制発現により、造血幹細胞の加齢に伴う自己複製活性の低下が回避できることを明らかにした (*BBRC* 2019)。

これら以外の項目も解析が進んでおり、残り 3 年間で加齢造血幹細胞のエピジェネティック特性がさらに明らかにできるものと期待している。

5. 今後の計画

シングルセルの Hi-C 解析と RNA-seq 解析を同時に行う方法を共同研究者の大阪大学永野博士が開発中であり、この新しい手法を用いた加齢造血幹細胞のトポロジカル関連ドメイン解析を行う。若齢・加齢造血幹細胞のシングルセル RNA-seq によって明らかになった加齢造血幹細胞の多様性の指標をもとに、多様性を規定するクロマチン・エピゲノム特性を明らかにするとともに、クロマチン・エピゲノム変化を誘導するストレスシグナルと加齢に伴うニッチ異常を明らかにする。また、加齢関連骨髓球系腫瘍発症における加齢造血幹細胞のエピゲノム要因の解析を行う。以上の知見をもとに、加齢した機能

低下造血幹細胞の再活性化・機能増強介入法の創出を目指す。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. 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. Limited rejuvenation of aged hematopoietic stem cells in young bone marrow niche. *J Exp Med* 218(3):e20192283, 2021.

2. Sera Y, Nakata Y, Ueda T, Yamasaki N, Koide S, 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 Z, Iwama A, Suda T, Takubo K, and Honda H. UTX maintains functional integrity of murine hematopoietic system by globally regulating aging-associated genes. *Blood* 137(7):908-922, 2021.

3. Kayamori K, Nagai Y, Zhong C, Kaito S, Shinoda D, Koide S, Kuribayashi W, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Yamashita M, Mimura N, Becker HJ, Izawa K, Yamazaki S, Iwano S, Miyawaki A, Ito R, Tohyama K, Lennox W, Sheedy J, Weetall M, Sakaida E, Yokote K, and Iwama A. DHODH inhibition synergizes with DNA-demethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood Advances* 5(2):438-450, 2021.

4. Aoyama K, Shinoda D, Suzuki E, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Koide S, Rizq O, Si S, Tara S, Sashida G, and Iwama A. PRC2 insufficiency causes p53-dependent dyserythropoiesis in myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2020 Aug 21. Online ahead of print.

5. Nitta E, Itokawa N, Yabata S, Koide S, Hou LB, Oshima M, Aoyama K, Saraya A, and Iwama A. *Bmi1* counteracts hematopoietic stem cell aging by repressing target genes and enforcing the stem cell gene signature. *Biochem Biophys Res Commun* 521(3):612-619, 2019.

6. Kato Y, Hou LB, Miyagi S, Nitta E, Aoyama K, Shinoda D, Yamazaki S, Kuribayashi W, Isshiki Y, Koide S, Si S, Saraya A, Matsuzaki Y, van Lohuizen M, and Iwama A. *Bmi1* restricts the adipogenic differentiation of bone marrow stromal cells to maintain the integrity of the hematopoietic stem cell niche. *Exp Hematol* 76:24-37, 2019.

7. ホームページ等

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/molmed/>