

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17877

研究課題名(和文)慢性ストレス下の造血幹細胞におけるp38 機能の遺伝学的解明

研究課題名(英文)Hematopoietic stem cell regulation by p38MAPK in aging

研究代表者

雁金 大樹(Karigane, Daiki)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・客員研究員

研究者番号：60594588

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：加齢により造血幹細胞でどのような変化起こるかはまだ不明な点があります。生理的老化と早期老化の両方のモデルを用いて、造血幹細胞の老化におけるp38aの多面的な役割について解析しました。老化の初期段階において、p38aは造血幹細胞の生着能を維持することが報告されていますが、老化の進行後期には造血幹細胞の移植能力を低下させることがわかりました。さらに、早期老化モデルであるAtm欠損マウスでp38aを共欠損させると、Atm単一変異マウスで見られる老化関連の表現型が、さらに悪化しました。これらの研究により、造血幹細胞の老化を促進・抑制するp38MAPKの多機能性について、新たな知見が得られました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在は高齢化社会であり、血液疾患のみならず、多くの疾患は老化が大きな要因となって発症します。しかし老化とは何か、老化がどのように疾患の進展に影響するかなどは、まだ不明な部分が多く残っています。我々は老化を代表的な慢性ストレスととらえ、生理学的老化および早老症モデルにおける造血幹細胞の機能を解析し、上記問題の解明を試みました。結果、老化は一様ではなく、早期・後期で異なる分子機構が寄与している可能性が示唆されました。また早老症モデルは必ずしも生理学的老化とは同じではなく、異なる機構が存在すると考えられました。

研究成果の概要(英文)：Hematopoietic stem cells (HSCs) sustain lifetime hematopoiesis. Aging alters HSC function, number, and composition and increases risk of hematological malignancies, but how these changes occur in HSCs remains unclear. Signaling via p38MAPK has been proposed as a candidate mechanism underlying induction of HSC aging. Using genetic models of both chronological and premature aging, we describe a multimodal role for p38a in HSC aging. We report that p38a regulates differentiation bias and sustains the transplantation capacity of HSCs in the early phase of chronological aging. However, p38a decreased HSC transplantation capacity in the late progression phase of chronological aging. Furthermore, co-deletion of p38a in mice deficient in Atm, a model of premature aging, exacerbated aging-related HSC phenotypes seen in Atm single mutant mice. Overall, these studies provide new insight into multiple functions of p38MAPK, which both promote and suppress HSC aging context-dependently.

研究分野：血液内科学

キーワード：造血幹細胞 老化 p38MAPK ATM

1. 研究開始当初の背景

造血幹細胞は生涯にわたり、全ての血液細胞を産生し続ける。加齢に伴い骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病の有病率が増加する。これは両疾患の発病母地である造血幹細胞の、老化に伴う異常に起因すると考えられている。しかし現状では造血幹細胞の老化のプロセスと分子機構については不明な点が多く、解明が急務である。ストレス反応たんぱく質の一種である p38MAPK は、活性酸素により活性化し、造血幹細胞の機能低下を誘導するとかつて考えられていた。我々は急性ストレス負荷時に p38MAPK がプリン代謝を促進させ、幹細胞の自己複製能を維持することを見出し、幹細胞性維持に必須の因子であることを報告した。そこで本研究では、これまで造血幹細胞老化における悪玉因子と考えられてきた p38MAPK の、慢性ストレスである老化における役割を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の目的

慢性ストレスの代表である老化において p38MAPK が造血幹細胞に及ぼす機能を遺伝学的に明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

生理的老化における p38α 機能の遺伝学的検討

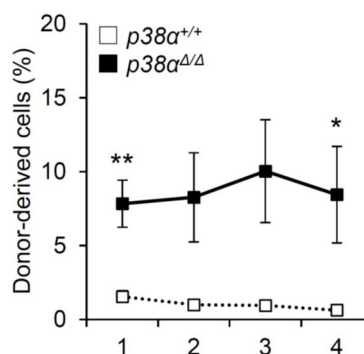
生理的に老化させたマウスで p38α を欠損させた HSC を使用して、生理的老化における p38α の機能を検討した。

Atm 欠損マウスを用いた早老症モデルにおける p38α の機能解析

生理的老化以外のモデルとして、毛細血管拡張性運動失調症の原因遺伝子 Atm 欠損による早老症モデルを使用して、Atm 欠損造血幹細胞における p38α の機能を検討した。

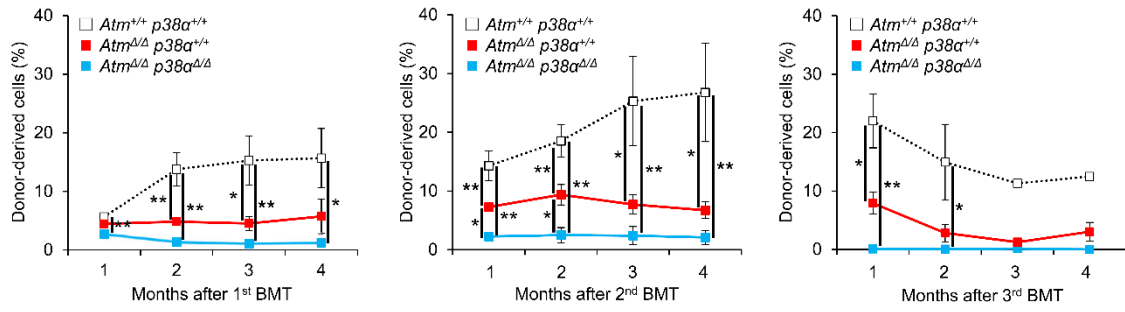
4. 研究成果

老化の初期段階において、p38α は移植後造血再構築能を維持することが報告されている。老化初期（若年～1年齢）においては、若年と同様に p38α は造血幹細胞の維持に寄与していた。しかし一方、p38α 欠損造血幹細胞は、移植後造血再構築能が上がり、p38α は老化の進行後期には造血幹細胞の移植能力を低下させることがわかった（図1）。さらに、早期老化モデルである Atm 欠損マウスは、以前の報告では p38MAPK 阻害薬により Atm 欠損による老化の表現型は改善するとされていた。しかし p38α を共欠損させると、Atm 単一変異マウスで見られる老化に関連した造血幹細胞の表現型がより悪化した（図2）。これらの研究により、老化は一様な変化ではなく、早期・後期において異なること、早老症モデル必ずしも生理的老化と同じではないことが示された。そして、造血幹細胞の老化を促進・抑制する



【図1】2年齢マウス由来の造血幹細胞を使用した移植後再構築能の検討

p38MAPK の多機能性について、新たな知見が得られた。



【図 2】 *Atm*・*p38* 共欠損造血幹細胞を用いた連続移植実験

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sorimachi Yuriko, Karigane Daiki, Ootomo Yukako, Kobayashi Hiroshi, Morikawa Takayuki, Otsu Kinya, Kubota Yoshiaki, Okamoto Shinichiro, Goda Nobuhito, Takubo Keiyo	4. 巻 296
2. 論文標題 p38 plays differential roles in hematopoietic stem cell activity dependent on aging contexts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100563 ~ 100563
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2021.100563	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0件

〔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
---------	---------