

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	石津 綾子
研究機関名	東京女子医科大学
所属部署名	医学部 顕微解剖・形態形成学分野
役職名	教授
研究課題名	造血幹細胞運命における新規予知因子の解明
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

一生涯にわたる恒常的な血球産生には造血幹細胞の細胞運命が適切に制御される必要がある。造血幹細胞は発生期や様々なストレス状況下にて増殖、分化する一方、成人期には静止期、自己複製能を示すことで幹細胞性を生涯にわたり保持する。造血幹細胞が障害される再生不良性貧血などの造血不全症の治療は、質の保証された造血幹細胞を生体内外で多く増幅できる技術が必要である。トロンボポエチンは造血幹細胞を直接制御する数少ないサイトカインである。生体内において質の高い造血幹細胞を増幅する唯一の薬剤としてトロンボポエチン作動薬が再生不良性貧血の治療薬として認可されているが、その作用機序には不明な点が多い。本研究では、トロンボポエチンシグナル作用を主軸に造血幹細胞の多様性と代謝制御機構を解析することで、造血幹細胞運命における新規予知因子を模索することを目的とする。本年度は造血幹細胞の鉄代謝とオルガネラ制御とそれに関わる造血幹細胞の細胞運命を決定に関して解析した。ミトコンドリア内膜に存在する鉄輸送体の Abcb10 の欠損がミトコンドリア内鉄の代謝制御を介して造血幹細胞機能と赤血球分化傾向に深く関わることを報告した (*Exp Hematol* 2024)。胎生期、新生児期、成人期及び、老年期特異的にトロンボポエチン遺伝子欠損を誘導したマウスにおいて造血幹細胞及び造血幹前駆細胞へのトロンボポエチン欠損が時期特異的に異なっていることを示すデータを得た。また、胎生期、成人期及び、老年期のトロンボポエチン欠損マウス由来造血幹細胞の単一細胞シーケンスを解析し、トロンボポエチン欠損に伴う一生涯の遺伝子とエピゲノムの変動に関して、特に老年期での差が顕著に異なるデータを得た。今後、発生期・成人期におけるトロンボポエチン感受性の差異が如何に制御され、造血システム全体に関与するのかを解析を続ける予定である。