

Mitochondrial metabolism during bone marrow hematopoietic stem cell maintenance

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2022-10-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Ayako, Nakamura-Ishizu メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00033320

活性亢進のいずれか、あるいは両者によって生じると考えられるが、正常老化赤血球における PS 輸送の実態は不明である。実際に分離した正常老化赤血球では正常コントロール赤血球と比較してフリッパーゼ活性が顕著に低下していることを見出した。正常老化赤血球ではフリッパーゼ活性に必要なアデノシン三リン酸 (ATP) 濃度の低下, K^+ 濃度の低下が認められたが、フリッパーゼ活性への影響は小さいと推察された。フリッパーゼ活性低下の主要因として、ヒト赤血球における主要なフリッパーゼである ATP11C が正常老化赤血球で顕著に減少していることをイムノプロットによる定量により明らかにした。その機序としては、人為的に産生させた微小小胞に ATP11C が検出されたことから、老化に伴って血中に放出される微小小胞に ATP11C が赤血球から移行する可能性が示唆された。今後は、腎性貧血患者の赤血球と比較することで赤血球寿命が短縮するメカニズムの解明を目指す。腎性貧血患者の赤血球においても、フリッパーゼおよびスクランブラーゼ活性、ATP11C の定量、ATP や K^+ 濃度の測定を行うことで仮説を検証するとともに *in vitro* 実験系で PS 表在化を抑制する方法を確立したい。

2. Mitochondrial metabolism during bone marrow hematopoietic stem cell maintenance (造血幹細胞維持におけるミトコンドリア代謝)

(Department of Microscopic and Developmental Anatomy, Tokyo Women's Medical University/解剖学(顕微解剖学・形態形成学))

Ayako Nakamura-Ishizu/石津綾子

Hematopoietic stem cells (HSC) in the adult bone marrow (BM) proliferate and differentiate to replenish mature blood cells in the peripheral blood. In order to maintain a substantial pool within the BM, HSCs remain cell cycle dormant. Among the various factors which influence HSC cell fate, the cytokine thrombopoietin (Thpo) uniquely regulates self-renewal, differentiation and quiescence of HSCs. We have studied the effects of Thpo signaling on HSCs through administration of Thpo receptor agonist to wild-type mice and *Thpo* deficient mice (Cell Reports 2018, Blood 2021). We will discuss the multifaceted roles of Thpo signaling in lineage-specific differentiation as well as HSC maintenance through metabolic alterations.

造血幹細胞の維持・増殖・分化により造血の恒常性が保たれている。造血幹細胞の制御機構を明らかにすることは、生体外での造血幹細胞増幅・操作を行うとともに、様々な疾患の病態解明に重要である。造血幹細胞に直接作用し、その増幅・維持に関わるサイトカインは数少な

い。サイトカイン、トロンボポエチンによる造血幹細胞維持・分化機構についてトロンボポエチン遺伝子欠損マウスの解析とトロンボポエチン受容体作動薬の作用機構の解析を中心に報告する。特にトロンボポエチンによる造血幹細胞静止期誘導とミトコンドリア活性に焦点をあてる。

3. フクチン蛋白の機能解析

(病理学(人体病理学・病態神経科学分野))

岡村幸宜・山本智子・柴田亮行

福山型先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子(フクチン)は、 α -ジストログリカンのグリコシル化を介して基底膜の形成に関与している。しかし、それ以外の機能の存在を示唆する報告があり、十分に解明されていないのが現状である。我々は培養アストロサイト(N132IN1)を用いて、フクチンの核内局在化と、フクチンの発現と細胞増殖の間に正の関係があることを発見した。また、細胞増殖を制御する潜在的なタンパク質のうち、cyclin D1に着目し、reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)、ウェスタンブロット、免疫細胞化学、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)-based assay, sandwich ELISA を用いて解析した。その結果、cyclin D1 の発現は、フクチンのノックダウンにより有意に低下し、フクチンの過剰発現により有意に上昇した。さらに、フクチンは cyclin D1 プロモーターの activator protein-1 (AP-1) 結合部位ならびに AP-1 の構成要素である c-Jun に結合することが明らかとなった。しかし、フクチンの発現レベルの多寡は c-Jun N-terminus kinase (JNK) と c-Jun のリン酸化レベルに影響しなかった。以上の結果は、フクチンが AP-1 と複合体を形成することで cyclin D1 の発現を促進し、細胞増殖に関与するという新たな機能を *in vitro* で証明したものである。

4. 線虫 *C. elegans* 変異体ストックを利用した機能性 RNA 細胞間伝播の分子基盤の解析

(生理学(分子細胞生理学分野)) 出嶋克史

二本鎖 RNA (double-stranded RNA : dsRNA) など、機能性 RNA は細胞内で配列特異的に遺伝発現を制御するが、細胞外に分泌され別の細胞でも機能することが知られている。こうした特徴をもつことから、機能性 RNA が汎用性の高い効率的な核酸医薬品として注目されている。しかし、機能性 RNA の細胞間移動の制御機構はほとんどわかっていない。

一方、1998年に線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) を用いた実験により RNA 干渉 (RNA interference : RNAi) が発見されたが、その発見当初から、「細胞に dsRNA を導入すると、別の細胞にも dsRNA が伝搬し