

| | | |
|-------|------------------------------|-------------------------------|
| No. | 22-1008 | |
| 研究課題名 | 骨髄不全症における造血幹細胞ミトコンドリア機能変遷の解明 | |
| 研究代表者 | 望月 牧子（東京女子医科大学・助教） | |
| 研究組織 | 受入教員 | 岩間 厚志（東京大学医科学研究所・教授） |
| | 分担者 | 石津 綾子（東京女子医科大学・教授） |
| | 分担者 | 中島 やえ子（幹細胞治療センター幹細胞分子医学分野・助教） |

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

本共同研究は骨髄不全症 (BMF) における造血幹細胞ミトコンドリア機能変遷の解明を目的として進めてきた。発生期から成人期にかけて骨髄不全症が進行する遺伝性の BMF であるファンconi貧血 (FA) に着目し、ミトコンドリア代謝活性およびミトコンドリア量と質 (quality control: QC) の変遷を検討した。FA 関連分子 *Fancd2* の欠損マウス (*Fancd2* KO) を用い、胎児期及び成体期の HSC のミトコンドリアについてその代謝及び酸化ストレス、リソソーム活性、マイトファジーを測定した。その結果、胎児 *Fancd2* KO HSC は野生型胎児 HSC に比較してミトコンドリア代謝が高く、マイトファジーも有意に高かったが、酸化ストレスについては変化がみられなかったものの、成体 *Fancd2* HSC においては野生型成体 HSC に比較して、ミトコンドリア代謝及び酸化ストレスは同様だったものの、マイトファジーは優位に低下していることが明らかとなった。これまでの知見から胎児 HSC は成体 HSC と比較して増殖期にある為、代謝が高いこと、また、FA は増殖期にある胎児 HSC で複製ストレスの抑制を介して機能しており、FA が欠損すると複製ストレスが上昇することから、外来的に成体 HSC に複製ストレスを負荷し、*Fancd2* 欠損 HSC でみられたミトコンドリアの状態について比較、検討を行うことにした。成体野生型マウスに 5-FU を投与し、HSC の複製ストレスが上昇する 6 日後に HSC のミトコンドリアの状態を測定した結果、*Fancd2* KO 胎児 HSC と同様にミトコンドリア代謝の上昇とマイトファジーの増加がみられた。しかしながらこの際、酸化ストレスは優位に増加しており、*Fancd2* KO 胎児 HSC とは違う点もみられた。さらに成体 HSC を野生型マウスからフローサイトメーターを用いて精製し、*ex vivo* 培養系において Aphidicolin を用いて複製ストレスを引き起こすと、*in vivo* と同様にミトコンドリア代謝、マイトファジーは上昇するものの、酸化ストレスの増加はみられなかった。以上の結果から、HSC の複製ストレスが上昇することによってミトコンドリアの代謝活性化とその QC であるマイトファジーが活性化することが明らかとなり、論文としてまとめた (Mochizuki-Kashio M et. al., *Front. In Onc.* 2023)。この成果は本共同研究事業の後押しによって実現されたものであり、共同研究は有意義なものであった。今後は酸化ストレスの上昇が異なる点、成体 *Fancd2* KO HSC においてマイトファジーの低下がみられる理由等に注目して研究を進めてゆきたい。