

No.	22-1070	
研究課題名	HMGA1による造血幹細胞の自己複製制御機構の解析	
研究代表者	指田 吾郎（熊本大学・教授）	
研究組織	受入教員	岩間 厚志（東京大学医科学研究所・教授）

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)

研究目的

HMGA ファミリー遺伝子は 1990 年代に発見されたクロマチン制御因子であり、その機能が精力的に研究されてきた。実際に、発生や分化のみならず、がんにおいても重要な役割を持つことが示されている。しかし、残念なことに、HMGA 研究を先導してきた著名な海外研究者の *Hmga2/Hmga1* ノックアウトマウスを用いた論文の多くが、近年、捏造によって相次いで撤回されたために、その理解は著しく後退してしまった。そこで、代表者は、新たな *Hmga1* ノックアウトマウスを作製した。*Hmga1* KO 細胞の競合的骨髄移植によって、*Hmga1* は造血幹細胞の自己複製に不可欠であることが分かった。さらに、代表者が作製した *Hmga2* KO マウスの造血幹細胞の RNA-sequencing データと比較して、*Hmga1* に特異的な *Hmga2* で補正されない転写制御を見出した。こうした状況のもと、本共同研究では、造血幹細胞の自己複製に不可欠で、造血を維持する HMGA1 によるクロマチン・転写因子ネットワークを理解する。最後に、この HMGA1/2 の知見を活かして、造血幹細胞増幅法を開発することを試みる。

研究計画と成果

造血幹細胞の自己複製に不可欠で、造血を維持する HMGA1 によるクロマチン・転写因子ネットワークを理解するために、東京大学医科学研究所の岩間博士、大島博士の持つ高度なデータ解析、シングルセル解析技術を用いて、幹細胞の細胞運命を決定する HMGA1 の機能制御機構を解析する。二つの研究計画と昨年度の成果を下に記載する。

研究計画 1) *Hmga1* ノックアウトマウスを用いた造血表現型と幹細胞機能の解析

始めに、胎児から成体から老化まで年齢依存的な *Hmga1* KO マウスにおける造血表現型解析を実施した。*Hmga1* KO マウスは幼児期に若干の低体重があるが、成体期には消失していた。オスの KO マウスには、軽度の耐糖能障害を認めたが、撤回論文にあったようなリンパ系腫瘍の形成はなく、我々の成体 KO マウスに明らかな造血器腫瘍発症を認めなかった。昨年度から続けて、老化マウスの表現型解析を進めている。

研究計画 2) *Hmga1* によるクロマチン・転写因子制御による幹細胞運命決定機構の解析

Hmga1 KO 幹細胞は、競合的連続移植実験によって、自己複製能が有意に障害されることがわかった。*Hmga1* による幹細胞機能を制御するの理解するために、CD150+CD48-LSK 幹細胞分画をソートして、RNA-sequencing を実施した。GSEA 解析によって、*Hmga1* は Myc 標的遺伝子を抑制しており、Nfkb 標的遺伝子を活性化していることがわかった。*Hmga1* の直接的な制御であるか理解するために、幹前駆細胞の *Hmga1*-ChIP-sequencing を実施した。岩間博士らの協力のもと、オミックス解析を行った。

今年度は、併せて作成した *Hmga1a/Hmga2* ダブルノックアウトマウスを用いて、ファミリー遺伝子の幹細胞制御における機能補正を確認する。また、代表者の見出した HMGA による造血幹細胞の自己複製能と造血の促進を手掛かりに、岩間博士らと協力して、ストレス状況下における幹細胞増幅法の開発を試みる。