

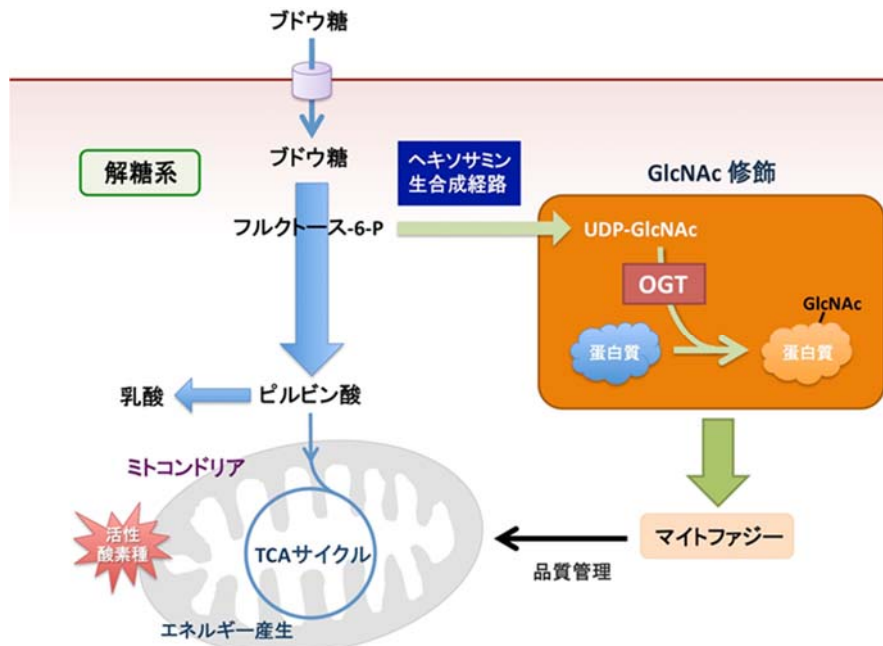
造血幹細胞の維持に重要な酵素を発見 ～白血病治療などへの応用に期待～

横浜市立大学大学院医学研究科 幹細胞免疫制御内科学 中島秀明教授と村上紘一研究員の研究グループは、同 免疫学 田村智彦教授、同 神経解剖学 船越健悟教授、慶應義塾大学医学部 岡本真一郎名誉教授、国立国際医療研究センター研究所 田久保圭誉プロジェクト長、東京大学医科学研究所 岩間厚志教授などと共同で、全ての血液細胞（白血球、赤血球、血小板）のもとになる造血幹細胞の維持に、ブドウ糖（グルコース）を材料にしたたんぱく質の修飾（糖鎖修飾）が重要であることを見出し、この糖鎖修飾をつかさどる酵素（O結合型β-N-アセチルグルコサミン転移酵素；OGT）を明らかにしました。造血幹細胞が維持されることは血液を安定的に作り出すのに極めて重要ですが、一方でその異常は白血病、リンパ腫などの血液がんを引き起こします。今回の発見は、将来的な造血幹細胞の制御法や、血液がんの新たな治療法の開発につながることを期待されます。

本研究は、『Cell Reports』に掲載されます。（日本時間1月6日午前1時付オンライン）

研究成果のポイント

- 造血幹細胞の維持に、たんぱく質の糖鎖修飾（N-アセチルグルコサミン修飾）をつかさどる OGT と呼ばれる酵素が重要であることを明らかにした。
- OGT はミトコンドリアの品質管理に重要なマイトファジーとよばれる仕組みを制御することで造血幹細胞の恒常性を保ち、血液細胞の産生を支えている。
- OGT を制御することで、将来的な造血幹細胞制御法や、血液がんの新たな治療法開発につながることを期待される。



概要図 造血幹細胞における OGT の役割

OGT による GlcNAc 修飾は、ミトコンドリアの品質管理を介して造血幹細胞を維持するのに必須の役割を果たしている。

研究の背景

造血幹細胞*1 はすべての血液細胞のもとになる細胞で、骨の中にある骨髄とよばれる場所に存在しています。造血幹細胞は細胞分裂によって毎日数千億個の白血球・赤血球・血小板を作り続けており、抗がん剤治療で血液細胞が減少した際や骨髄移植後などでは、さらに多くの血液細胞を産生するように働きます。このように造血幹細胞は、血液の状態を一定に保つのに極めて重要な役割を担っています。しかしながら体内にある造血幹細胞の数には限りがあり、分裂によってすべての造血幹細胞が成熟した血液細胞に変化してしまうと、造血幹細胞は消失してそれ以上血液が作れなくなってしまいます。このため造血幹細胞は、分裂に際して自らと全く同じ細胞を複製し（自己複製）、それが分裂しないよう静止状態に留めておくことで、自らの数を維持しています。

造血幹細胞の維持には、ブドウ糖をもとにした代謝システムが重要な役割を果たしていることが知られています。ブドウ糖の代謝経路としては解糖系*2 からクエン酸回路*3 につながる経路が有名ですが、それ以外に解糖系から分岐するヘキソサミン生合成経路（HBP）と呼ばれる経路が存在します。これは糖鎖である N-アセチルグルコサミン（GlcNAc）の元になる UDP-GlcNAc を生成する経路で、これをもとに O 結合型β-N-アセチルグルコサミン転移酵素（OGT）と呼ばれる酵素が、様々なたんぱく質に GlcNAc 基を付加します（GlcNAc 修飾）。細胞に取り込まれたブドウ糖の 2~3% が HBP で代謝され GlcNAc 修飾に利用されますが、この経路の造血幹細胞における役割はこれまで全く不明でした。

研究の内容

研究者らのグループは GlcNAc 修飾の造血幹細胞における役割を明らかにするため、まず造血系における OGT の発現量と GlcNAc 修飾を受けているたんぱく質の量を調べました。すると成熟した細胞に比べて造血幹細胞を含む未熟な造血細胞では OGT の発現が高く、GlcNAc 修飾を受けているたんぱく質の量も多いことがわかりました。このことから、OGT による GlcNAc 修飾は造血幹細胞で重要な役割を担っている可能性が示唆されました。続いて OGT をマウスの血液細胞全体で欠失させたところ、白血球・赤血球・血小板が急激に減少し、さらに骨髄では造血幹細胞や未熟な前駆細胞*4 が広く失われてしまうことが明らかとなりました（図 1）。このことは、OGT が造血幹細胞を維持するのに必須であることを示しています。

続いて OGT を欠失した造血幹細胞で何が起きているかを調べたところ、細胞を障害する活性酸素種*5 が増加し、静止状態が失われ、アポトーシス*6 による細胞死が亢進していました（図 2 A-C）。さらに細胞のエネルギー産生に重要なミトコンドリア*7 が異常な形態を示しており、機能的に不良なミトコンドリアが蓄積していることも明らかとなりました（図 2 D）。

造血幹細胞では、ミトコンドリアの質や量を適切に調節することが恒常性の維持に重要であるとされています。ミトコンドリアの質を保つのに重要なメカニズムとして、不良なミトコンドリアを除去するマイトファジー*8 という仕組みが知られています。我々は、前述の OGT 欠損による不良ミトコンドリアの蓄積は、このマイトファジーの機能低下によるものではないかと考え、OGT 欠損造血幹細胞におけるマイトファジーの状態を調べました。すると、マイトファジーの鍵となる Pink1 という遺伝子の発現が著しく減少しており（図 3 A）、これが原因でマイトファジーが機能しなくなっていることが明らかとなりました（図 3 B）。以上のことから、造血幹細胞の維持には OGT を介したマイトファジー制御が必須であることが示されました（概要図）。

今後の展開

OGT は、その活性が細胞内外のブドウ糖濃度によって敏感に変化するため、細胞の栄養センサーとも呼ばれています。また OGT による GlcNAc 修飾は、発がんや密接に関わっていることも報告されています。これらのことから、今回の発見は造血幹細胞維持の新たなメカニズムを明らかにしただけでなく、栄養状態と造血幹細胞機能との関係や、血液がん発症のメカニズムにヒントを与えるものとして注目されます。将来的には、OGT や GlcNAc 修飾を標的にすることで、新たな造血幹細胞移植法の開発や白血病などの新規治療法開発につながることを期待されます。

用語説明

*1 造血幹細胞

すべての血液細胞（白血球・赤血球・血小板）の大元となる、もっとも未熟な幹細胞。骨の中にある骨髓と呼ばれる場所に存在し、一生涯にわたり血液細胞を作り続けることができる。すべての血液細胞を作り出す能力（多分化能）と、分裂に際して自分自身を複製する能力（自己複製能）を持つ。

*2 解糖系

細胞外から取り込んだブドウ糖（グルコース）を分解し、エネルギーを作り出すために重要な様々な産物に変換する過程のこと。細胞のエネルギーである ATP（アデノシン 3 リン酸）の他、クエン酸回路の原料となるピルビン酸などを生成する。

*3 クエン酸回路

ミトコンドリアに存在する、細胞のエネルギーを生み出す代表的な反応サイクル。解糖系の産物であるピルビン酸から作られたアセチル CoA を原料に、ATP のもととなる NADH などを作り出す。TCA サイクル、クレブス回路ともよばれる。

*4 前駆細胞

白血球・赤血球・血小板のいずれかの血液細胞の元になる未熟な細胞のこと。共通骨髓系前駆細胞（CMP）、顆粒球単球前駆細胞（GMP）、巨核球赤芽球前駆細胞（MEP）などがある。白血球・赤血球・血小板のすべてに分化する能力を持った前駆細胞は多能性前駆細胞（MPP）とよばれ、造血幹細胞より一段階成熟した細胞である。MPP は、造血幹細胞と異なり自己複製能を失っているのが特徴。

*5 活性酸素種（ROS）

酸素分子が変化して生じた反応性の高い化合物の総称で、スーパーオキシド、ヒドロキシルラジカル、過酸化水素、一重項酸素の 4 種類がある。強力な酸化能をもち、DNA の損傷やたんぱく質の変性を引き起こすため、細胞にとって有害である。ROS はミトコンドリアのエネルギー産生の副産物として細胞内で日常的に発生しているが、通常は抗酸化酵素により除去されている。ROS が過剰に産生されると抗酸化酵素による除去が追いつかなくなり、細胞の障害をもたらす。

*6 アポトーシス

細胞死の一つの形態で、細胞の状態を良好に保ったり個体を正しく形作るために行われる、制御された積極的な細胞死のこと。細胞外環境が悪化することによって受動的におこる細胞死であるネクローシスなどと区別される。ROS の他、DNA の損傷、細胞分裂の不良などが引き金となって起こる。

*7 ミトコンドリア

細胞のエネルギーを生み出す細胞内小器官。クエン酸回路と電子伝達系を持ち、取り込んだ酸素を用いて細胞のエネルギーである ATP を作り出す。電子伝達系はクエン酸回路で作られた NADH などから ATP を効率的に産生するが、不十分な反応から ROS を発生させる元ともなっている。

*8 マイトファジー

不良なミトコンドリアを分解・除去する仕組み。細胞内小器官全般を分解するオートファジーという仕組みの一種。機能不全に陥った不良ミトコンドリアが蓄積すると、エネルギーがうまく作れないだけでなく、ROS が増加し細胞にとって有害である。

論文情報

OGT Regulates Hematopoietic Stem Cell Maintenance via PINK1-Dependent Mitophagy

Koichi Murakami, Daisuke Kurotaki, Wataru Kawase, Shunsuke Soma, Yumi Fukuchi, Hiroyoshi Kunimoto, Ryusuke Yoshimi, Shuhei Koide, Motohiko Oshima, Takako Hishiki, Noriyo Hayakawa, Tomomi Matsuura, Mayumi Oda, Kiichi Yanagisawa, Hiroshi Kobayashi, Miho Haraguchi, Yoshitoshi Atobe, Kengo Funakoshi, Atsushi Iwama, Keiyo Takubo, Shinichiro Okamoto, Tomohiko Tamura, and Hideaki Nakajima
Cell Reports 34, 108579, January 5, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108579>

※本研究は、科学研究費補助金（26670469 and 17K09909）の支援を得て行われました。

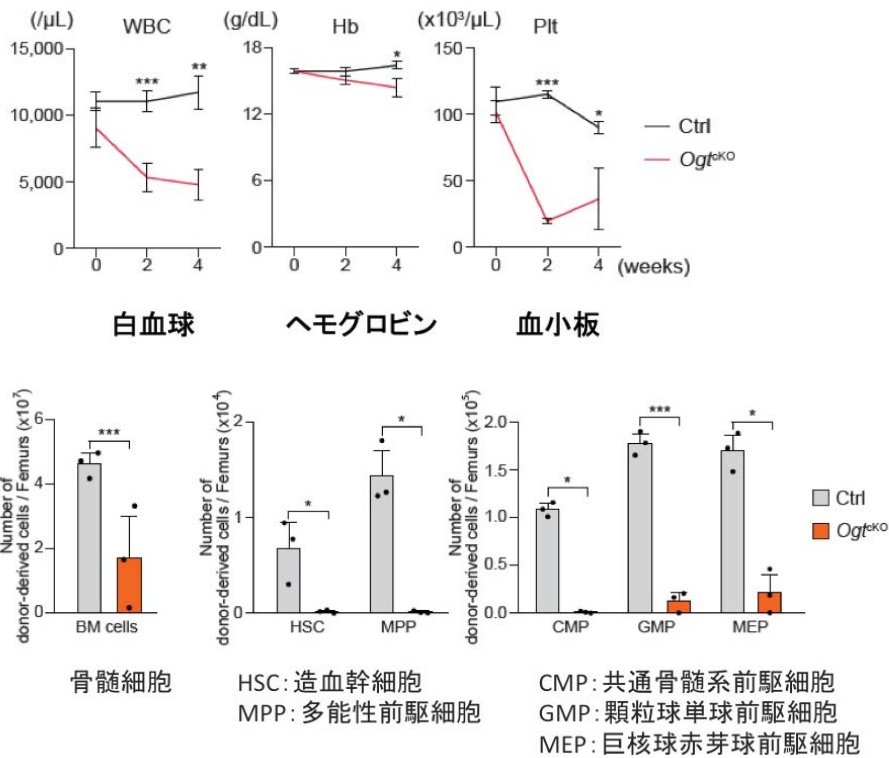


図1 OGT を血液細胞で欠失させた際の末梢血と骨髄細胞の数

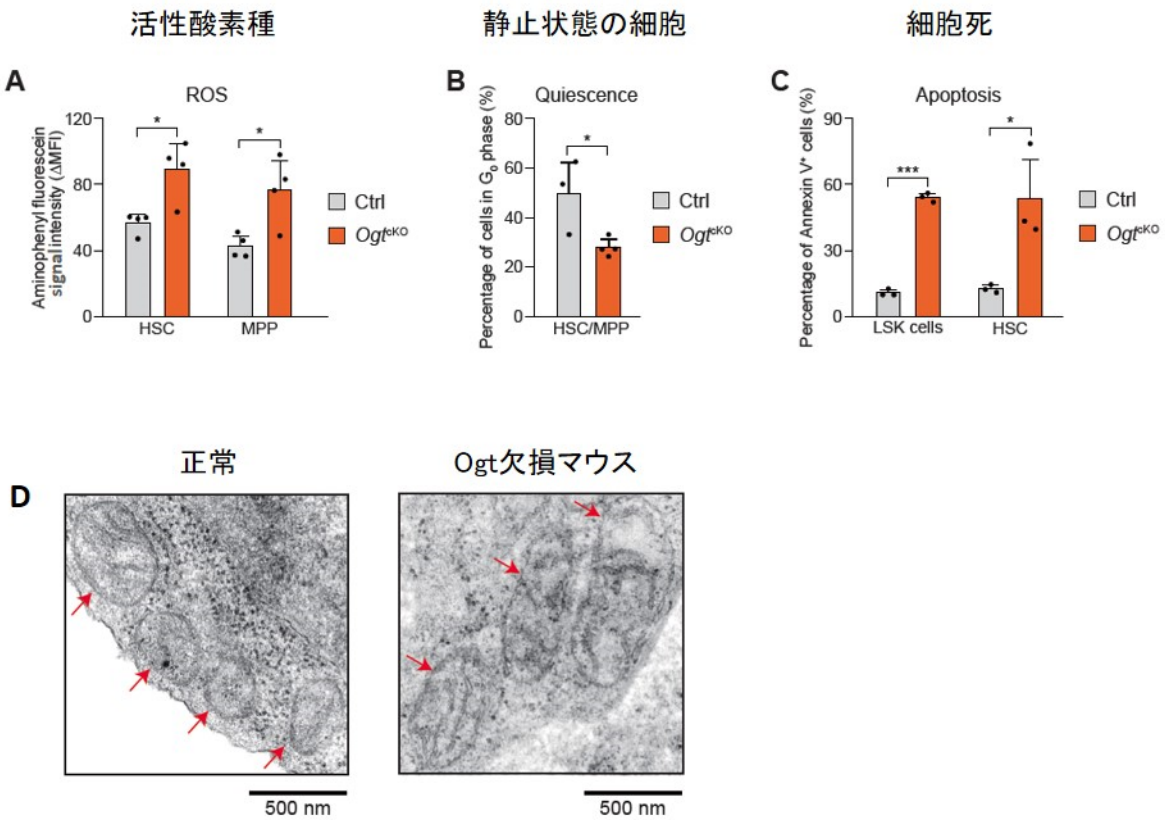


図2 OGT を欠失した造血幹細胞の(A)活性酸素種、(B)静止状態、(C)細胞死、(D)ミトコンドリア形態

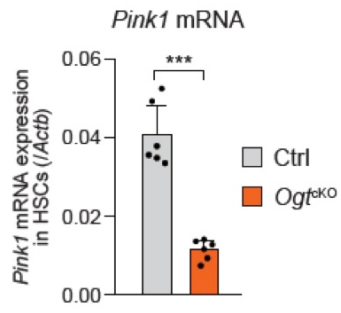
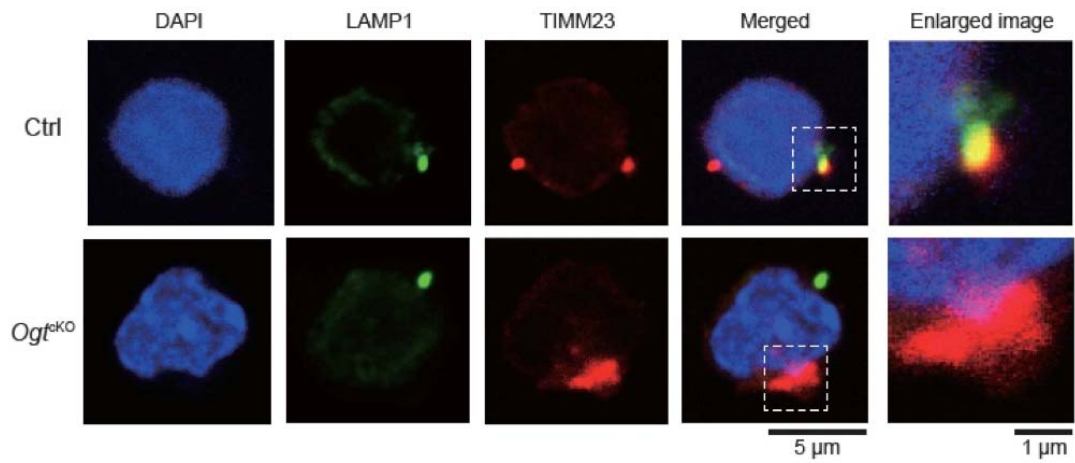
A**B**

図3 OGT によるマイトファジー制御

(A) *Pink1* の発現量 (B) マイトファジーの状態: OGT 欠損造血幹細胞 (*Ogt*^{KO}) では、正常細胞 (Ctrl) で見られるようなマイトファジーを示す黄色い点が見られない。