

血球をつくるしくみを解明
～ヘマンジオプラストではたらくエピジェネティクス制御～

研究成果のポイント

1. 血球細胞がヘマンジオプラストから分化するしくみを明らかにしました
2. 血球への細胞分化には、ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 による転写因子 Etv2 のエピジェネティックな発現抑制が重大な関与をしていました
3. 造血幹細胞や血管内皮細胞を作る新しい制御機構として医学応用が期待されます

国立大学法人筑波大学 医学医療系 小林麻己人講師らの研究グループは、これまで謎の多かった、血球細胞がヘマンジオプラスト^{注1)}からつくられるしくみを明らかにしました。ヘマンジオプラストは、胎児期に存在する血球と血管内皮の共通前駆細胞ですが、最近、成体での存在も見つかり、医学的にも注目され始めています。

今回、本研究グループは、ヘマンジオプラストからの血球分化に障害がある突然変異ゼブラフィッシュ^{注2)}を単離し、その責任遺伝子がヒストン脱メチル化酵素LSD1^{注3)}であることを特定しました。さらに、LSD1の作用点がヘマンジオプラスト形成に必須の転写因子遺伝子Etv2^{注4)}の発現抑制であることを、遺伝子ノックダウンによる表現型回復実験によって明らかにしました。この結果、血球分化の運命決定には、LSD1によるEtv2のエピジェネティックな発現抑制が重要であることが分かりました。

これは、造血幹細胞や血管内皮細胞を作るエピジェネティクス制御^{注5)}であり、本研究成果の発展により、今後、医学的な応用も期待されます。

本研究の成果は、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」で10月28日(米国東部時間)にオンライン公開されました。

* 本研究は、文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究「生命素子による転写環境とエネルギー代謝のクロストーク」(研究期間:平成24～27年度)と「多方向かつ段階的に進行する細胞分化における運命決定メカニズムの解明」(研究期間:平成25～26年度)の助成によって実施されました。

研究の背景

米国科学アカデミー初の女性会員であるフローレンス・サビンによって1917年に発見された血球-血管内皮共通前駆細胞ヘマンジオブラストは、多くの否定的意見を乗り越え、20世紀末にようやくその存在が認知されるようになりました。現在では、サビンが観察したニワトリ胚だけでなく、ヒト・マウス・魚にも存在することが証明され、さらに、胎児期だけでなく成体でも存在することが明らかとなっています。一方で、ヘマンジオブラストがどうやって血球や血管内皮になるのかという分化のメカニズムは、多くの局面で謎のままです。

研究内容と成果

本研究グループは、ゼブラフィッシュというモデル動物を用い、血球運命を決めるしくみを研究してきました。この過程で、造血障害を起こす突然変異系統 *it627* を単離しました(図1)。興味深いことに、*it627* の胚では、血球マーカー^{注6)}が減少するのに対し、血管内皮マーカーが増加しており、ヘマンジオブラストにおける細胞運命決定のしくみが、血管内皮側に傾いていることが示唆されました。*it627* の責任遺伝子を同定したところ、ヒストン脱メチル化酵素LSD1であることがわかりました。このことにより、LSD1によるエピジェネティクス制御が、ヘマンジオブラストにおける血球への分化進行を制御するのではないかと推察されました。*it627* 胚におけるヘマンジオブラストマーカーを調べたところ、ヘマンジオブラストを作るのに必要な転写因子であるEtv2遺伝子の発現が野生型に比べて亢進していることを見出しました。このEtv2を遺伝子ノックダウンした(遺伝子をはたらかなくした)ところ、血球マーカーの減少も、血管内皮マーカーの増加も、野生型同様に回復しました。これらの結果をあわせて考えると、ヘマンジオブラストの作製には転写因子遺伝子Etv2が必要だが、それが血球細胞になるにはEtv2のエピジェネティックな発現抑制が必要であり、LSD1がこの役目を担うことが明らかとなりました(図2)。

今後の展開

ヒストン脱メチル化酵素LSD1は、発生初期から全身に発現する因子です。したがって、ヘマンジオブラストから血球細胞への運命を決めるのはLSD1でなく、LSD1機能のスイッチを入れる因子と予想され、今後の最重要課題はその同定となります。一方、本研究成果を発展させることにより、医学的な応用も期待されます。ヘマンジオブラストは成体でも存在することから、もしLSD1のスイッチオン・オフが自在にできれば、成体における造血幹細胞や血管内皮細胞の増減が可能になるかもしれません。既に、抗がん剤としてLSD1阻害薬の開発が国内外で進められており、エピゲノム医薬としてのLSD1阻害剤の新たな薬効が(副作用も)見つかる可能性があります。

参考図

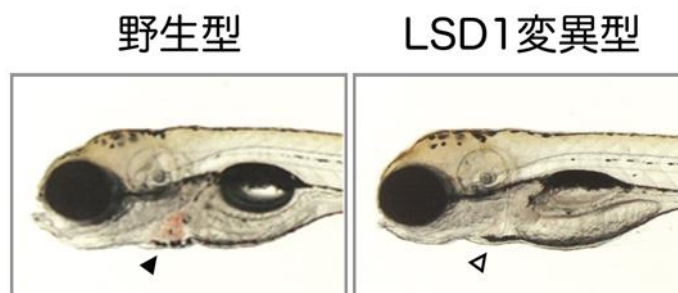


図1. LSD1 の突然変異ゼブラフィッシュ

矢頭は心臓における循環血球を示す。野生型は、正常な赤血球の色を反映して赤いが（黒矢頭）、LSD1 変異型では、無色になっている（白矢頭）。

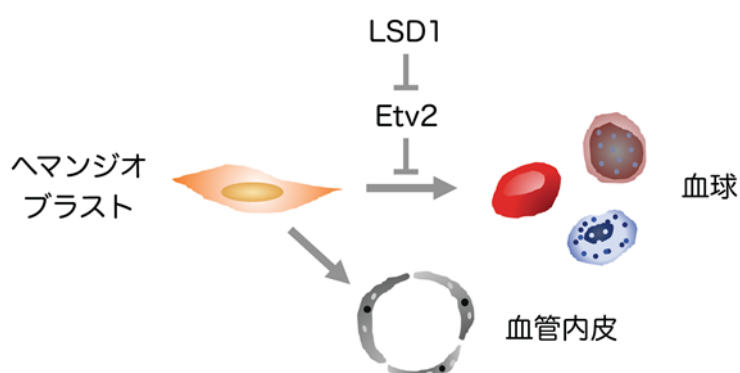


図2. 本研究が提案するヘマンジオブラストからの血球分化モデル

Etv2 はヘマンジオブラストをつくるのに必要な遺伝子であるが、血球細胞に分化するためには発現抑制される必要がある。LSD1 は、Etv2 遺伝子座位の結合するヒストンを脱メチル化することにより、Etv2 をエピジェネティックに発現抑制し、血球分化の進行を進める。

用語解説

注1) ヘマンジオブラスト

1917 年にフローレンス・サビンによって発見された血球-血管内皮共通前駆細胞。現在では、胎児期だけでなく成体でも存在することが明らかとなっています。

注2) ゼブラフィッシュ

インド原産の小型熱帯魚。卵が孵化するまでの胚が透明なこともあり、発生学のモデル動物として実績がありますが、最近では、創薬における毒性試験に活用されるようになり、ヒト疾患モデルとしても注目されています。

注3) ヒストン脱メチル化酵素 LSD1

ゲノム DNA に巻き付くタンパクであるヒストンは、修飾(メチル化やアセチル化)されると構造を変え、DNA から RNA への転写のしやすさを変えます。LSD1 は、2004 年に見つかった初めてのヒストン脱メチル化酵素であり、メチル化されたヒストンからメチル基を外すことにより、転写をしにくくさせることが知られています。代表的なエピジェネティクス因子の一つです。

注4) 転写因子 Etv2

ETS ファミリーに属する転写因子で、遺伝子破壊マウスの解析等で、ヘマンジオブラストの形成に必須であることが分かっています。

注5) エピジェネティクス制御

DNA 配列を変化させずに、受精後のゲノムに新たな情報を加える制御で、その実体は DNA メチル化やヒストン修飾が中心です。胎児期や乳幼児期に起こる場合が多いため、妊婦の食事と成人病との関わりが最近注目されています。

注6) 血球マーカー

分化した血液細胞で特異的に発現する遺伝子のこと。こうした遺伝子の発現状況を調べることで、血液細胞に分化したか否かを判断できます。

掲載論文

【題名】 LSD1/KDM1A promotes hematopoietic commitment of hemangioblasts through downregulation of Etv2

(LSD1/KDM1A は、Etv2 の発現抑制を介して、ヘマンジオブラストから血球分化へのコミットメントを促進する)

【著者名】 Miki Takeuchi, Yuji Fuse, Mana Watanabe, Christina-Sylvia Andrea, Miho Takeuchi, Hitomi Nakajima, Ken Ohashi, Hiroshi Kaneko, Maki Kobayashi-Osaki, Masayuki Yamamoto, Makoto Kobayashi
竹内未紀、布施雄士、渡辺真奈、Christina-Sylvia Andrea、竹内美保、中島瞳、大橋健、小林-大崎牧、小林麻己人(以上、筑波大学);山本雅之(東北大学医学部)

【掲載誌】Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
doi:10.1073/pnas.1517326112

問合わせ先

小林 麻己人(こばやし まこと)
筑波大学 医学医療系 講師