研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		造血幹細胞におけるテロメア DNA ダメージ抑制による自己複製分裂の誘導と老化抑制			
研究テーマ (欧文) AZ		The induction of self-renewal division of hematopoietic stem cells by prevention of telomeric DNA damage responses			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓) アライ	名) フミオ	研究期間 B	2013 ~ 2014 年
	漢字 CB	新井	文用	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	Arai	Fumio	研究機関名	九州大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		九州大学大学院医学研究院応用幹細胞医科学部門幹細胞再生修復医学分野・教授			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめて下さい。)</p> <p>本研究では、テロメア DNA の保護に働く Pot1a の造血幹細胞における機能解析により、テロメア DNA ダメージ(テロメア DDR) 抑制と幹細胞の自己複製・老化制御の関連を明らかにすることを目的に研究を進めた。</p> <p>1. テロメア DDR 抑制による造血幹細胞の維持</p> <p>① 造血幹細胞で Pot1a が高発現しているが、その発現は加齢に伴い低下した。</p> <p>② Pot1a の発現抑制により、造血幹細胞のテロメア DDR の増加と骨髄再構築能の低下がみられた。</p> <p>③ 造血幹細胞に Pot1a の過剰発現、あるいは細胞膜透過性ペプチド(MTM)を用いた可溶性 Pot1a タンパク(MTM-Pot1a)を導入することで、テロメア DDR が抑制され、さらに骨髄再構築能が維持された。</p> <p>これらの結果から、テロメア DDR からの保護が造血幹細胞の維持に重要であり、Pot1a はテロメア DDR を抑制することで自己複製能の維持に働くことが明らかとなった。</p> <p>2. Pot1a 導入による自己複製分裂の維持</p> <p>① 造血幹細胞の細胞分裂に対する MTM-Pot1a の作用を解析した。その結果、MTM-Pot1a は幹細胞(stem cell: S)を 2 個生み出す S-S 対称分裂の頻度を上げることがわかった。一方、Pot1a の発現抑制により、前駆細胞(progenitor: P)を 2 個生み出す P-P 対称分裂が増加した。</p> <p>② 造血幹細胞に MTM-Pot1a を導入し、限界希釈法を用いた骨髄移植実験を行い、骨髄再構築能を持つ造血幹細胞の定量を行った。その結果、MTM-Pot1a はコントロールと比較して、幹細胞数を増やすことが分かった。さらに、ヒト臍帯血造血幹細胞での同様に MTM-POT1 により造血幹細胞数が増加した。</p> <p>これらの結果から、造血幹細胞のテロメア DDR を抑制することにより、自己複製分裂能が維持されることが明らかとなった。</p> <p>3. Pot1a 導入による老化造血幹細胞の活性化</p> <p>老化造血幹細胞(90 週齢)に MTM-Pot1a を導入して培養した後、骨髄移植を行った。コントロールの老化造血幹細胞は骨髄再構築能の低下と骨髄球系への分化亢進・リンパ球系の分化抑制がみられたが、MTM-Pot1a を導入した老化造血幹細胞では、骨髄再構築能および分化能の回復がみられた。</p> <p>これらの結果から、テロメア DDR を抑制が造血幹細胞の機能的な再活性化に繋がる可能性が示唆された。</p> <p>現在、上記の研究成果をまとめ、論文投稿中である。</p>					
キーワード FA	造血幹細胞	Pot1a	テロメア	DNA ダメージ	

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Aging or repeated cell divisions induce DNA damage accumulation, which impairs hematopoietic stem cell (HSC) function.

In this study, I found that expression of Protection of telomeres 1a (Pot1a), a component of shelterin, is crucial for the prevention of telomeric DNA damage response (DDR) in HSCs and maintenance of HSC self-renewal.

I observed that Pot1a was expressed at high levels in HSCs, and that this expression decreased with age. Knockdown (KD) of Pot1a increased telomeric DDR and significantly depleted HSC long-term reconstitution (LTR) activity. In addition, Pot1a-KD increased the frequency of symmetric differentiation-associated “progenitor-expanding” HSC divisions. In contrast, overexpression of Pot1a or exogenous Pot1a protein (MTM-Pot1a) prevented telomeric DDR, maintained high levels of symmetric self-renewing divisions and LTR activity in HSCs. MTM-Pot1a treated cells showed 3-fold enrichment for long-term repopulating (LT-) HSCs compared with controls. Furthermore, human POT1 protein also inhibited telomeric DDR in cord blood HSCs and increased HSC numbers compared with controls.

In order to assess the effect of MTM-Pot1a on the function of aged HSCs, >90-week-old HSCs were treated with MTM-Pot1a and analyzed LTR activity. Peripheral blood analysis showed that MTM-Pot1a increased long-term engraftment of aged HSCs and, while aged controls showed a distinct myeloid bias, treatment with MTM-Pot1a significantly diminished this bias. These results indicate that exogenous Pot1a rejuvenates the activity of aged HSCs.

Collectively, these data indicate that protection of telomeric DNA from DDR signaling is critical for sustained HSC self-renewal.