



-造血幹細胞の生存と維持のメカニズムを解明- 造血幹細胞の細胞死を抑制する 脱ユビキチン化酵素を同定

新潟大学大学院医歯学総合研究科・ウイルス学教室の樋口雅也准教授、藤井雅寛教授、川村宏樹客員研究者らは、造血幹細胞の細胞死を抑制する分子として脱ユビキチン化酵素 USP10 を同定しました。USP10 を欠損したマウスでは、造血幹細胞の数が著しく減少し、造血不全を発症しました。

研究成果は、2016年12月13日（英国時間）の Stem Cell Reports 誌（IMPACT FACTOR 7.023）に掲載されました。

論文タイトル：USP10 Is an Essential Deubiquitinase for Hematopoiesis and Inhibits Apoptosis of Long-Term Hematopoietic Stem Cells

【本研究成果のポイント】

- 造血幹細胞の生存維持に必須の遺伝子として脱ユビキチン化酵素 USP10 を同定した。
- USP10 を欠損したマウスでは、造血幹細胞が著減し、造血不全を発症した。
- USP10 は脱ユビキチン化酵素として、stem cell factor による造血幹細胞の細胞死抑制を制御した。
- 造血幹細胞の細胞死制御と生存維持に関する新しい分子機構を解明した。

I. 研究の背景

造血幹細胞は、すべての血球系細胞に分化可能な幹細胞であり、すべての血球系細胞の生存と維持に必須の役割を果たしています。造血幹細胞の生存維持に必須のサイトカインとして stem cell factor (SCF) が知られています。SCF は造血幹細胞の自己複製、細胞死および多分化能の維持などを制御しています。しかしながら、SCF が造血幹細胞の細胞死をどのように制御するのかについては不明な点がありました。

II. 研究の概要

私たちは、造血幹細胞の細胞死を抑制する分子として、脱ユビキチン化酵素 USP10 を同定しました。USP10 を欠損したマウスでは、造血幹細胞の数が著しく減少し、重度の貧血を伴う造血不全を発症しました。この際、USP10 は造血幹細胞特異的に細胞死を抑制していました。

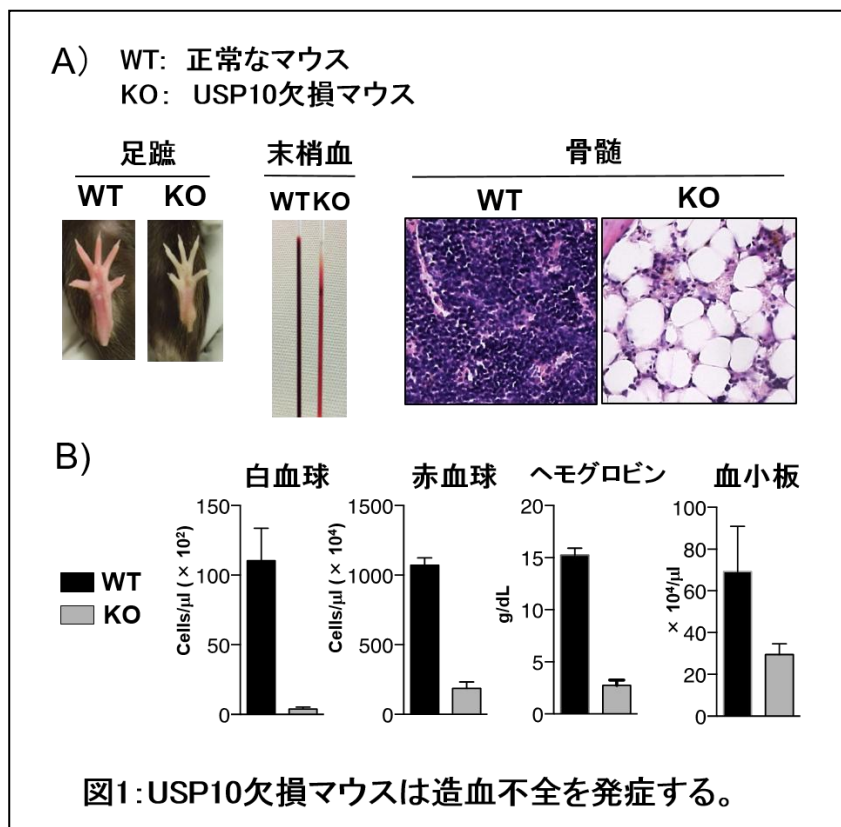
III. 研究の成果

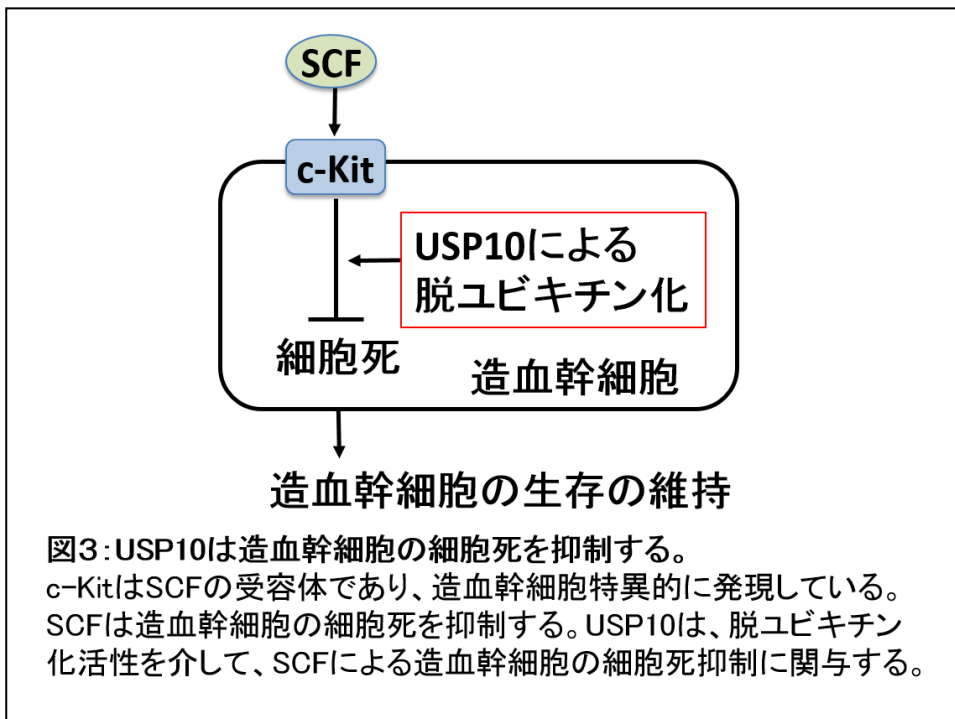
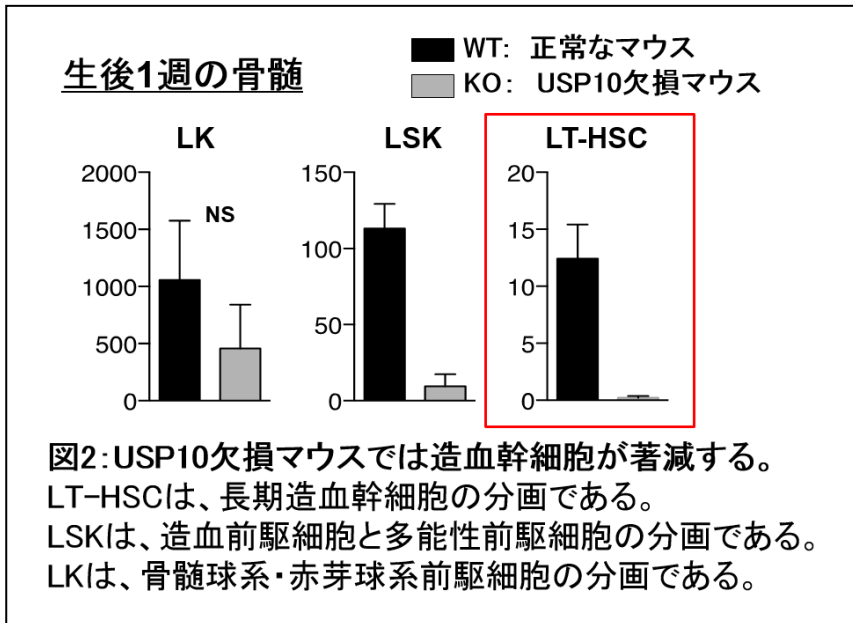
造血幹細胞は、すべての血球系細胞の生存維持に必須の役割を果たしており、血球系細胞が関与する様々な生体内機能を制御しています。造血幹細胞の生存維持に必須なサイトカインとして stem cell factor (SCF) が知られています。SCF は造血幹細胞の自己複製、細胞死および多分化能の維持などを制御しています。私たちは、造血幹細胞の細胞死を抑制する分子として脱

ユビキチン化酵素 USP10 を同定しました。USP10 を欠損したマウスを樹立したところ、造血幹細胞の数が著しく減少し、造血不全を発症しました(図 1、2)。USP10 欠損マウスでは、造血幹細胞の細胞死が昂進していました。USP10 を欠損した造血幹細胞を、SCF を含まない培養液中で培養すると、細胞死が誘導されました。この細胞死は野生型 USP10 では抑制されましたが、脱ユビキチン化酵素活性を欠損した USP10 では抑制できませんでした。これらの結果は、USP10 が造血幹細胞の細胞死を特異的に抑制する脱ユビキチン化酵素であり、造血幹細胞の維持に関わることを示しています(図 3)。

IV. 今後の展開

造血幹細胞の異常は、造血不全症候群、免疫不全症および白血病などの疾患を発症させます。また、その一部については原因が特定されていません。今後これらの疾患に、USP10 がどのように関与するのかを解析する予定です。また、USP10 による細胞死の分子機構を標的とした治療薬についても研究を進めていく予定です。





V. 研究成果の公表

これらの研究成果は、平成 28 年 12 月 13 日の Stem Cell Reports 誌 (IMPACT FACTOR 7.023) に掲載されました。

論文タイトル: USP10 Is an Essential Deubiquitinase for Hematopoiesis and Inhibits Apoptosis of Long-Term Hematopoietic Stem Cells

著者: Masaya Higuchi,¹ Hiroki Kawamura,² Hideaki Matsuki,¹ Toshifumi Hara¹, Masahiko Takahashi,¹ Suguru Saito,¹ Kousuke Saito,¹ Shuying Jiang,^{3, 4} Makoto Naito,³ Hiroshi



Kiyonari,⁵ and Masahiro Fujii¹

¹Division of Virology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata 951-8510, Japan.

²Department of Clinical Engineering and Medical Technology, Faculty of Medical Technology, Niigata University of Health and Welfare, Niigata 950-3198, Japan.

³Division of Pathology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata 951-8510, Japan.

⁴Niigata College of Medical Technology, Niigata 950-2076, Japan.

⁵Animal Resource Development Unit and Genetic Engineering Team, RIKEN Center for Life Science Technologies, Kobe 650-0047, Japan.

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科

教授 藤井雅寛

E-mail : fujiiimas@med.niigata-u.ac.jp