

造血幹細胞は加齢に伴い、様々な表現系の変化を示すとともに、骨髓球系腫瘍の温床となる。その過程でエピゲノムも様々に変化することが想定されているが、未だその詳細は不明である。

そこで本研究では、マウス造血幹細胞の加齢に伴う生理的なエピゲノム変化の網羅的な解析と、高齢者に高頻度に見られる骨髓異形性症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) のマウスモデル (DNA 脱メチル化と H3K27me3 修飾を介した負の転写制御に関わる、Tet2 及び Ezh2 の変異をもつ) のエピゲノム変化についての比較検証を行った。造血幹細胞を用いた RNA-seq と、H3K27me3 の ChIP-seq を行った結果、ポリコーム群複合体 (Polycomb repressive complex) PRC2 の活性が、加齢に伴い減弱しており、遺伝子の発現が一部脱抑制していることが明らかになった。またその一部は、MDS マウスモデルのエピゲノム変化と遺伝子発現変動、MDS 患者の遺伝子発現変動と一致することが明らかとなった。これらの結果から、加齢に伴う PRC2 の機能変化が、造血幹細胞の表現系の変化と骨髓球系腫瘍の発症において、重要な役割を果たしていることが強く示唆された。

加齢に伴うポリコーム群複合体の機能変化

