

【目的】造血幹細胞 (hematopoietic stem cell : HSC) の分化・増殖により一生に渡り生体の成熟血球が供給される。健全な造血システムにおいて、HSC はストレス造血時などに備え、一定のプールが骨髄中で細胞周期静止期の状態で維持される。生体内で産生されるサイトカイン、Thrombopoietin (Thpo) は骨髄 HSC の静止期維持及び分化・増殖の双方に関与しているが、その詳細なメカニズムや制御機構は不明な点が多い。本研究は、Thpo によるエネルギー代謝制御に焦点を当て、ミトコンドリアの恒常性による HSC の骨髄内での細胞周期静止期の維持制御機構を解析することを目的とした。

【方法】Thpo による静止期 HSC の誘導機構及び mitochondria 代謝能との関連性並びに *Thpo* 欠損下で生存する HSC をさらに詳細に解析した。*Thpo* 遺伝子欠損マウスに Romiplostim を投与し、HSC 及び mitochondria 機能の詳細な解析を行った。また、Mitochondria を可視化できる Mito-Dendra2 マウスを *Thpo* 欠損マウスと交配させ、mitochondria の形態解析を行った。また、autophagy や mitochondria turnover による mitochondria 機能変化、mitochondria 代謝の活性化・抑制について遺伝子発現解析などから検証した。また、*Thpo* 遺伝子欠損マウスと正常マウスより HSC を分離し、RNA sequencing、ATAC sequencing 解析を行い、遺伝子発現と epigenetic 制御解析を行った。さらに、*Thpo* 遺伝子欠損マウスに recombinant Thpo 又は Thpo 受容体 agonist (Romiplostim) を投与し *Thpo* 欠損状況で変動のある遺伝子などを抽出し、その機能解析をさらに行った。

【結果】*Thpo* 遺伝子欠損マウスと野生型マウスの HSC の増殖性・数・分化などの変化より、*Thpo* 遺伝子欠損マウスでは Romiplostim の連続投与により静止性の高い HSC の増幅が認められた。RNA sequence 解析にて、*Thpo* 遺伝子欠損マウスでは野生型マウスに比較し、HSC における mitochondria 代謝関連遺伝子群の有意な変動が認められた。Mitochondria の機能及び形態の詳細な解析では *Thpo* 遺伝子欠損マウスの HSC では mitochondria 体積量の減少、ROS 産生の上昇、ATP 産生低下が有意に認められ、これらは Romiplostim の連続投与により改善を認めた。*Thpo* シグナル及び mitochondria 代謝が HSC の細胞周期静止期の維持に貢献し、造血システムの維持に重要である。

サイトカイン Thpo を介した HSC 代謝変動による幹細胞能の維持機構

