



個体を用いた造血研究 —ヒトからマウスへ，マウスからヒトへ—

広島大学原爆放射線医科学研究所 疾患モデル解析研究分野



【研究概要】

当分野では、遺伝子改変マウス（トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス、ノックインマウスなど）を作製することにより、個体レベルでの造血幹細胞制御機構およびその破綻による造血器腫瘍発症機構を中心に解析を行なっている。

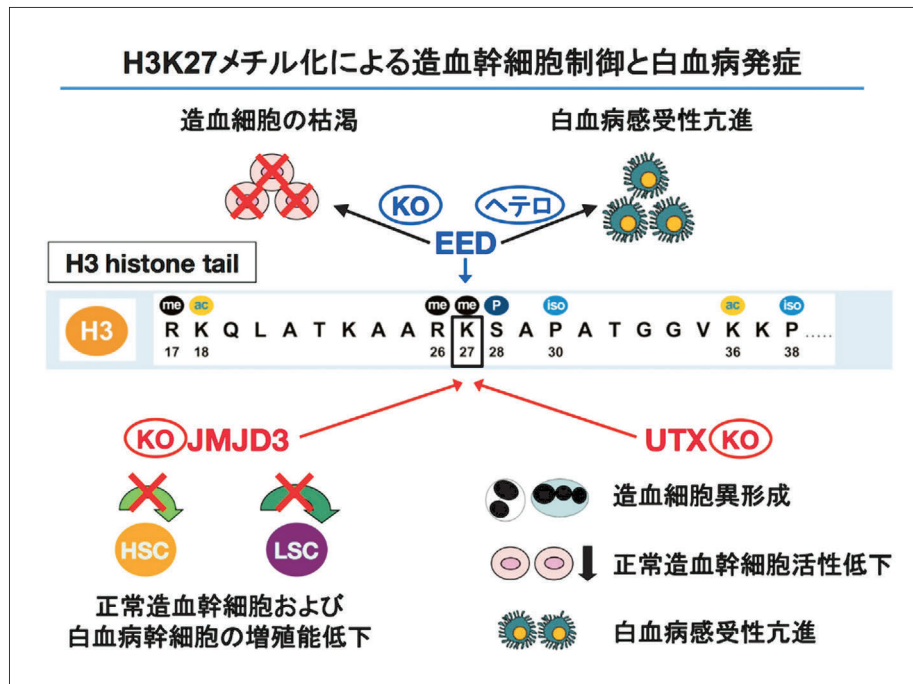
最近ではヒストン修飾、特にヒストン H3K27 メチル化による造血制御機構を中心として研究を進めている。ヒストン H3K27 メチル化を正に制御する因子として polycomb repressive complex 2 (PRC2)、負に制御する因子として JMJD3, UTX が同定されている。我々は PRC2 の構成要素である EED、および JMJD3, UTX の各々についてコンディショナルノックアウトマウスを作製し、i) EED は正常造血細胞の維持に必須であり、EED ヘテロ状態は白血病発症感受性を亢進すること、ii) JMJD3 は正常造血幹細胞および白血病幹細胞の増殖に関与すること、iii) UTX は細胞形態、造血幹細胞活性、白血病感受性など様々な造血系の制御を司っていること、を見出した。これらのマウスおよび他の遺伝子改変マウスを用いて、エピジェネティクスの見地からの造血系制御機構について更に研究を進める予定である。

また、広島大学原爆放射線医科学研究所は全国共同利用・共同研究拠点に認定されており、当分野は作製した遺伝子改変マウスを介して国内外の様々な大学および研究所と共同研究を行なっている。

〔文責：本田 浩章〕

【キーワード】

遺伝子改変マウス、ヒストン修飾、造血幹細胞、白血病



【代表的業績】

- 1) Ueda T, Nakata Y, Yamasaki N, et al. ALKR1275Q perturbs extracellular matrix, enhances cell invasion, and leads to the development of neuroblastoma in cooperation with MYCN. *Oncogene*. doi: 10.1038/onc.2015.519. [Epub ahead of print] 2016
- 2) Ueda T, Nagamachi A, Takubo K, et al. Fbxl10 overexpression in murine hematopoietic stem cells induces leukemia involving metabolic activation and upregulation of Nsg2. *Blood*. 125; 22: 3437-3446. 2015
- 3) Honda H, Nagamachi A, Inaba T. -7/7q- syndrome in myeloid-lineage hematopoietic malignancies: attempts to understand this complex disease entity. *Oncogene*. 2015; 34: 2413-2425.
- 4) Nagamachi A, Matsui H, Asou H, et al. Haploinsufficiency of SAMD9L, an endosome fusion facilitator, causes myeloid malignancies in mice mimicking human diseases with monosomy 7. *Cancer Cell*. 2013; 24: 305-317.
- 5) Honda H, Takubo K, Oda H, et al. Hemp, an mbt domain-containing protein, plays essential roles in hematopoietic stem cell function and skeletal formation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 2468-2473.

【指導できる技術】

1. 遺伝子改変マウス作製 (トランスジェニックマウス, ノックアウトマウス, ノックインマウス, CRISPR/Casによるゲノム編集など)
2. 造血幹細胞解析 (FACS, sorting, colony assay など)
3. 骨髄移植 (競合的骨髄移植, レトロウイルスによる遺伝子導入細胞移植など)
4. 次世代シーケンサー解析 (Whole genome, exome, transcriptome, ChIP など)

【連絡先】

本田 浩章

E-mail: hhonda@hiroshima-u.ac.jp

教室 HP: <http://home.hiroshima-u.ac.jp/sosai/top.html>