



学校法人
東京女子医科大学
Tokyo Women's Medical University



広島大学



東北大学



千葉大学
CHIBA UNIVERSITY



中国医学科学院 血液学研究所・北京协和医学院

Press release

令和 7 年 7 月 10 日

学校法人 東京女子医科大学

国立大学法人 千葉大学

国立大学法人 広島大学

国立大学法人 東北大学

中国医学科学院 血液学研究所・北京协和医学院

造血幹前駆細胞を複製ストレスや発がんストレスから保護し造血機能を維持する新規メカニズムの発見

—細胞移植、再生医療および白血病治療への応用に期待—

東京女子医科大学実験動物研究所の本田浩章教授（同研究所所長）は、千葉大学大学院医学研究院の中田雄一郎特任助教、広島大学原爆放射線医科学研究所の神沼修教授、東北大学大学院医学系研究科の田久保圭誉教授、中国医学科学院 血液学研究所・北京协和医学院の須田年生教授、その他の研究グループと共同で、造血幹前駆細胞がストレス時に細胞周期を制御し遺伝子のリプログラミングを行うことで、過剰な増殖による枯渇を防ぎ造血機能を維持する新規メカニズムを明らかにしました。本研究成果は、欧州分子生物学機構（The European Molecular Biology Organization: EMBO）の機関誌である「EMBO Reports」に 2025 年 6 月 25 日付けで掲載されました。

Point

- ・造血幹細胞は自己複製を行うと共に造血前駆細胞への分化を介して赤血球、白血球、血小板など様々な細胞を産生し、生涯にわたり造血系を維持します。造血幹前駆細胞（hematopoietic stem-progenitor cells、以下 HSPCs）は細胞複製、細胞がん化など様々なストレスにより細胞老化（cell senescence）が誘導されますが、その際にどのような機構により造血機能を維持しているかについては明らかではありませんでした。
- ・近年、塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現を制御するエピジェネティクスという機構が注目され、細胞の増殖や分化のみならず、細胞の老化やがん化にも関与していることが明らかになっています。今回研究グループはヒストン H3 の 27 番目のメチル基（H3K27me）に対する脱メチル化酵素である JMJD3 に注目し、JMJD3 を後天的に欠失するマウスを作製し、HSPCs を中心に造血系の解析を行いました。
- ・JMJD3 は骨髄移植による複製ストレスおよび白血病遺伝子を用いた発がんストレスにおいて、その脱メチル化酵素活性を介して細胞周期を負に制御する p16^{INK4a} および p19^{ARF} の発現を上昇させることで HSPCs を細胞老化に誘導し、過度の細胞周期導入により枯渇することを防ぐ働きをしていることが判明しました。さらに、がん細胞で提唱された「化学療法後のがん細胞は細胞老化の状態に誘導されるが、細胞周期に再導入される際に遺伝子発現が再プログラムされ造腫瘍性が高まる」という「細胞老化に伴うリプログラミング」という過程が正常細胞でも行われており、ストレス下で HSPCs がリプログラミングを介して再活性化されている可能性が示されました。
- ・JMJD3 が白血病幹細胞でも重要な役割を果たしていることが予想されることから、JMJD3 の阻害薬である GSK-J4 を白血病マウスに投与した結果有意に生存期間が延長し、GSK-J4 は白血病治療に有効である可能性が示されました。
- ・これらの知見は造血幹前駆細胞を用いた細胞移植や再生医療、および白血病治療に役立つと期待されます。

I 研究の背景と経緯

造血幹細胞は自己複製を行うと共に、造血前駆細胞への分化を介して赤血球、白血球、血小板など様々な機能を有する細胞を産生し、成体での造血を維持します（図 1）。造血幹細胞は通常静止期にあり、外部からの刺激により増殖サイクルに入りますが、増殖・非増殖のバランスは幹細胞の枯渇を避けその造血幹細胞プールを維持するのに重要です。

ヒト線維芽細胞が細胞分裂を経た後に増殖を停止しますが、その細胞は死滅せず代謝活性を維持し生存します。これを細胞老化（cell senescence）といい、様々な内的・外的ストレスに応答する一種の細胞周期停止反応と考えられており、

Cdkn2a 遺伝子座がコードし細胞周期を負に制御するサイクリン依存性キナーゼ阻害因子（cyclin-dependent kinase inhibitor, CDKI）（【用語説明 1】）に属する p16^{INK4a} および p19^{ARF} の発現上昇を伴うことが知られています。幹細胞機能の低下を誘導しますが、遺伝子発現の再プログラミングを介して幹細胞機能を制御している可能性もあり、その全貌は明らかではありません。

近年、塩基配列の変化を伴わず、ヒストン修飾や DNA メチル化の変化を介して遺伝子発現を制御するエピジェネティクスという機構が注目されており、細胞の増殖や分化のみならず、細胞老化や細胞がん化にも関与していることが明らかになっています。ヒストン修飾では、転写を負に制御するヒストンマークとしてヒストン H3 の 27 番目のリジン残基のトリメチル化（H3K27me3）が知られており、ヒストン H3K27 にメチル基を付加する蛋白群としてポリコム抑制複合体 2（polycomb repressive complex 2, PCR2）が、ヒストン H3K27 からメチル基を除去する脱メチル化酵素として UTX（Ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, X chromosome, 別名 KDM6A）と JMJD3（Jumonji domain-containing protein 3, 別名 KDM6B）が知られています。以前研究グループが、後天的にヒストン H3K27 脱メチル化酵素 UTX を欠失するマウスを作製し造血系の解析を行ったところ、UTX は造血幹細胞の恒常性を維持し、その欠損は造血幹細胞を老化状態に導くことにより造血幹細胞機能を低下させ、造血器腫瘍発症に寄与することを見出しました（Sera Y. et al. Blood 2021）。本研究ではもう 1 つのヒストン H3K27 脱メチル化酵素である JMJD3 に注目し、後天的に JMJD3 を欠失するマウスを作製し、HSPCs を中心に造血系の解析を行いました。

II 研究の内容

まず、JMJD3 を発現するマウス（*Jmjd3*^{+/+}）と後天的に JMJD3 を欠失したマウス（*Jmjd3*^{Δ/Δ}）を用いて、定常状態における各分化段階における HSPCs の数を比較しました。しかし特に差は認められず、JMJD3 は通常の造血においては重要な役割を果たしていないことが判明しました。そこでストレス造血下での JMJD3 の役割を解析することを目的に、i) 骨髄移植による複製ストレスと、ii) 白血病遺伝子を用いた発がんストレスの 2 種類のストレス負荷による実験を行いました。

図1 造血幹細胞

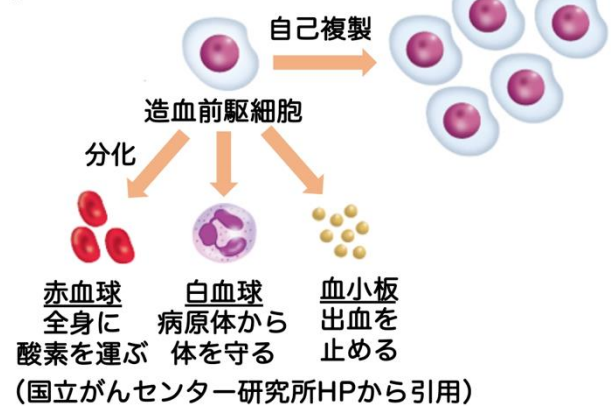


図2 複製ストレス

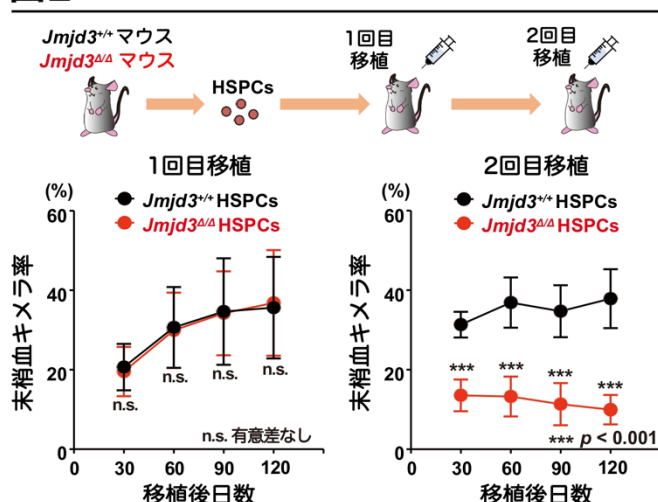
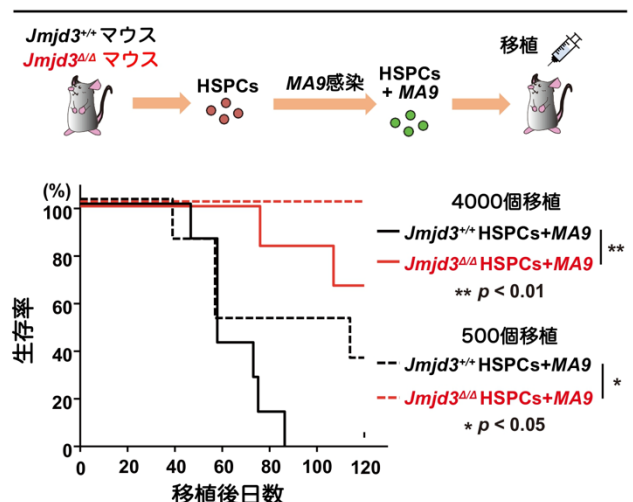


図2 発がんストレス

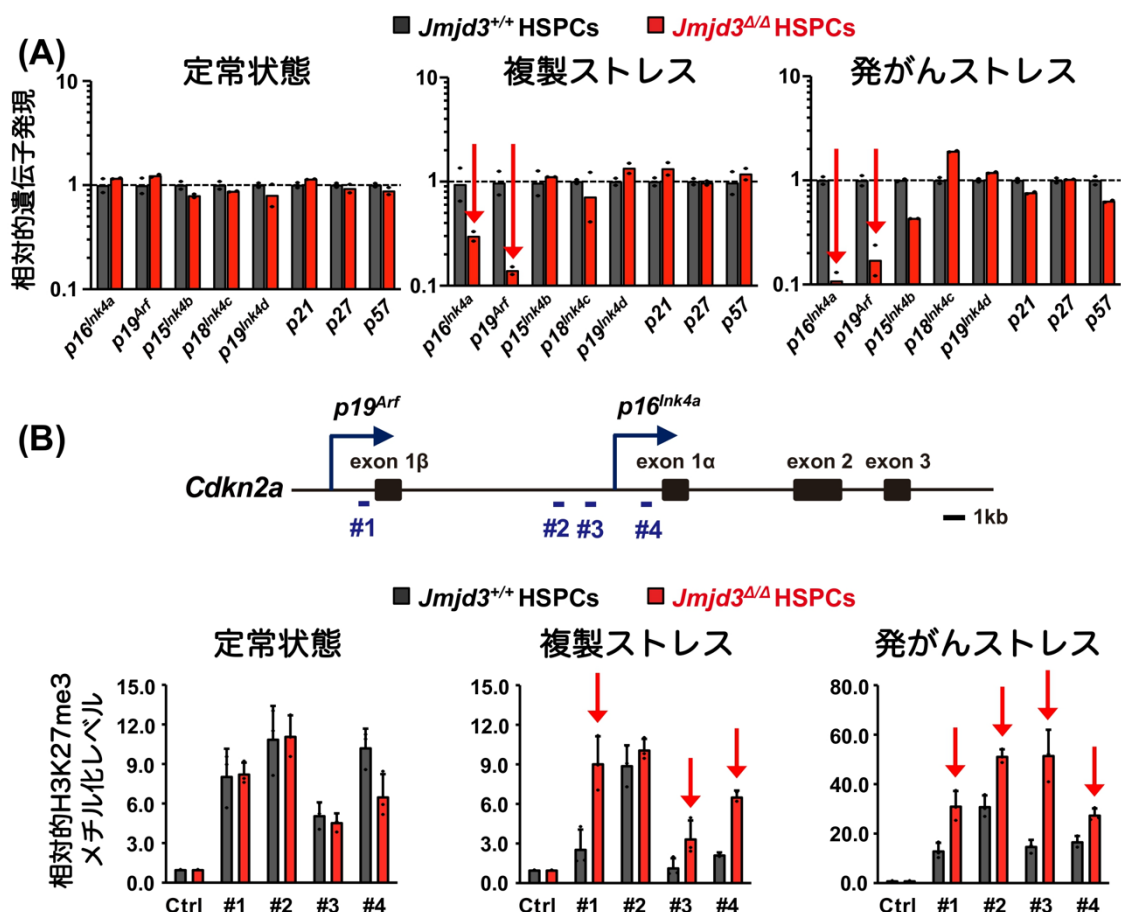


骨髓移植を用いた複製ストレスについては、*Jmjd3*^{+/+}と*Jmjd3*^{Δ/Δ}のHSPCsを採取し、放射線照射を行った同系マウスに移植する連続骨髓移植実験を行い、ドナー由来の細胞の末梢キメラ率（[【用語説明 2】](#)）を計測したところ、1回目の骨髓移植では差を認めませんでしたが、2回目の骨髓移植で*Jmjd3*^{+/+}HSPCs移植マウスに比べて*Jmjd3*^{Δ/Δ}HSPCs移植マウスでは有意なキメラ率の低下を認めました。骨髓の造血細胞解析では、*Jmjd3*^{Δ/Δ}HSPCs移植マウスで全ての分化段階における造血細胞の数が減っていたことから、JMJD3欠失によりHSPCsの活性が低下していることが明らかになりました（[図 2 左](#)）。

次に、白血病遺伝子を用いた発がんストレスについては、急性骨髓球性白血病を発症する転座遺伝子である *MLL-AF9*（以下 *MA9*）を*Jmjd3*^{+/+}と*Jmjd3*^{Δ/Δ}のHSPCsに感染させ、同系マウスに移植し白血病発症までの期間を検証しました。移植細胞数を4000個と500個という2種類の条件で行ったところ、いずれの場合にも*MA9*感染*Jmjd3*^{+/+}HSPCs（*Jmjd3*^{+/+}HSPCs+*MA9*）移植マウスに比べて*MA9*感染*Jmjd3*^{Δ/Δ}HSPCs（*Jmjd3*^{Δ/Δ}HSPCs+*MA9*）移植マウスは白血病の発症期間が有意に延長し、JMJD3欠失により白血病細胞活性が低下していることが明らかになりました（[図 2 右](#)）。

造血細胞はストレス下で細胞老化の表現型を示すことが知られています。そこで我々は、HSPCsにおいて細胞老化関連因子として有名な *p16*^{INK4a} および *p19*^{ARF} の発現が JMJD3 欠損により変化するかについて検討を行いました。i) 定常状態、ii) 複製ストレス、iii) 発がんストレスの3つの状態における*Jmjd3*^{+/+}と*Jmjd3*^{Δ/Δ}のHSPCsを用いて、*p16*^{INK4a} および *p19*^{ARF} を含め、CDKIに属する *p15*^{INK4b}、*p18*^{INK4c}、*p19*^{INK4d}（*p19*^{ARF}とは異なる）、*p21*、*p27*、*p57* 遺伝子群の発現解析を行いました。

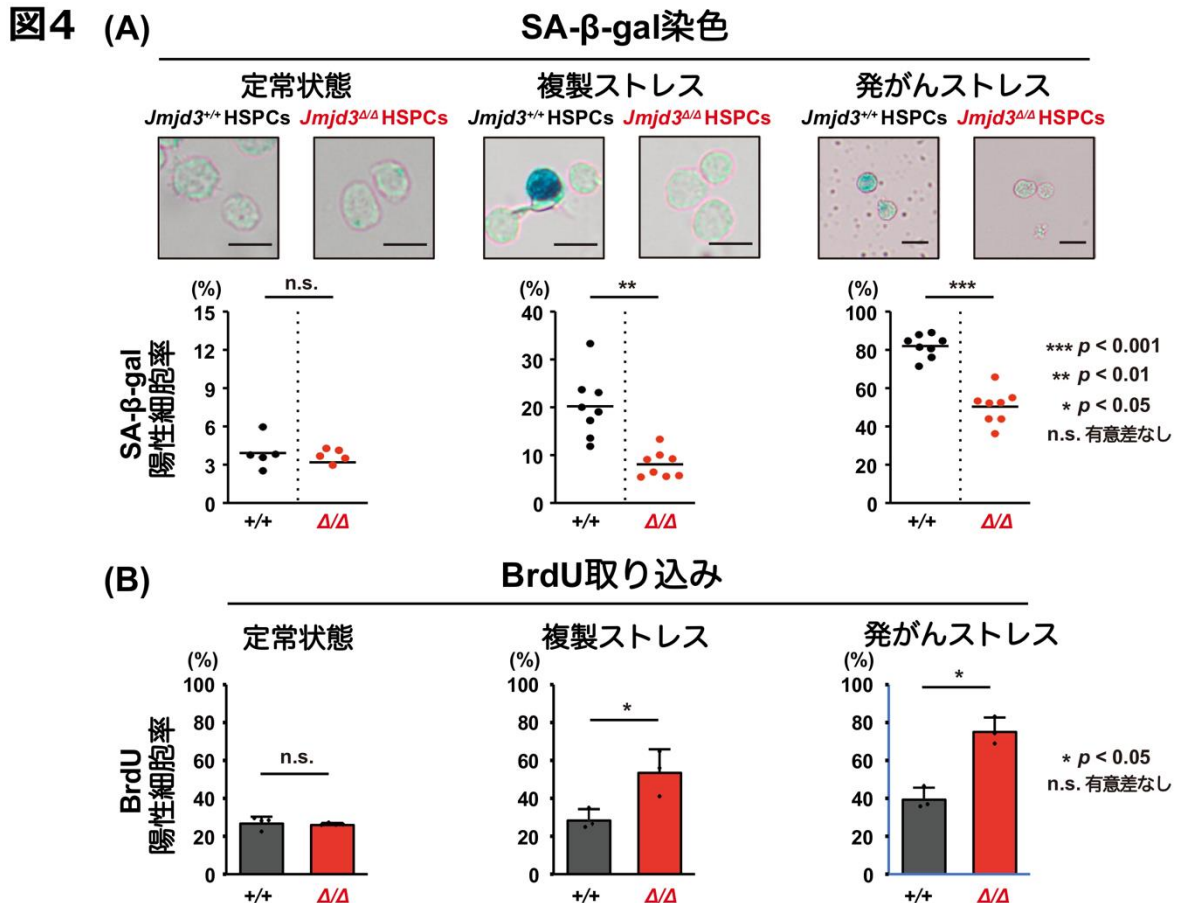
図3



定常状態ではいずれの遺伝子発現にも差を認めませんでしたが、複製ストレスと発がんストレスでは、*Jmjd3*^{+/+}HSPCsに比べて*Jmjd3*^{Δ/Δ}HSPCsで*p16*^{INK4a}および*p19*^{ARF}の発現が有意に低下していることが明らかとなりました（[図 3 A](#)、赤矢印）。この発現低下にヒストン H3K27me3 の変化が関与しているかどうかについて、*Jmjd3*^{+/+}と*Jmjd3*^{Δ/Δ}のHSPCsを用いて、*Cdkn2a* 遺伝子座の *p16*^{INK4a} 遺伝子および *p19*^{ARF} 遺伝子の転写開始地点付近のヒストン H3K27me3 レベルを、クロマチン免疫沈降-定量 PCR 法（ChIP-qPCR 法、[【用語説明 3】](#)）により比較しました（*p16*^{INK4a} および *p19*^{ARF} は *Cdkn2a* 遺伝子座から選択的スプライシング（[【用語説明 4】](#)）により転写されます）。その結果、定常状態ではどの部位にも差を認めませんでしたが、複製ストレスと発がんストレスでは、*Jmjd3*^{+/+}HSPCsに比べ

て *Jmjd3*^{Δ/Δ} HSPCs でコントロール (Ctrl) に比較して、*p16*^{INK4a} 遺伝子および *p19*^{ARF} 遺伝子のプロモーター (【用語説明 5】) 付近 (#1~#4 のいずれかの部位) でヒストン H3K27me3 レベルの上昇を認めました (図 3B、赤矢印)。これらの結果は、JMJD3 は複製ストレスと発がんストレスにおいて *p16*^{INK4a} 遺伝子および *p19*^{ARF} 遺伝子のプロモーター領域のヒストン H3K27me3 を脱メチル化することにより *p16*^{INK4a} 遺伝子および *p19*^{ARF} 遺伝子の発現を上昇させ、HSPCs を細胞老化に導いていることを示しています。

次に、研究グループは JMJD3 欠失でストレスにより HSPCs で誘導される細胞老化に差があるかどうかについて、i) 定常状態、ii) 複製ストレス、iii) 発がんストレスの 3 つの状態における *Jmjd3*^{+/+} と *Jmjd3*^{Δ/Δ} の HSPCs を用いて、細胞老化のバイオマーカーである SA-β-gal (senescence-associated β-galactosidase) の染色により検討しました。



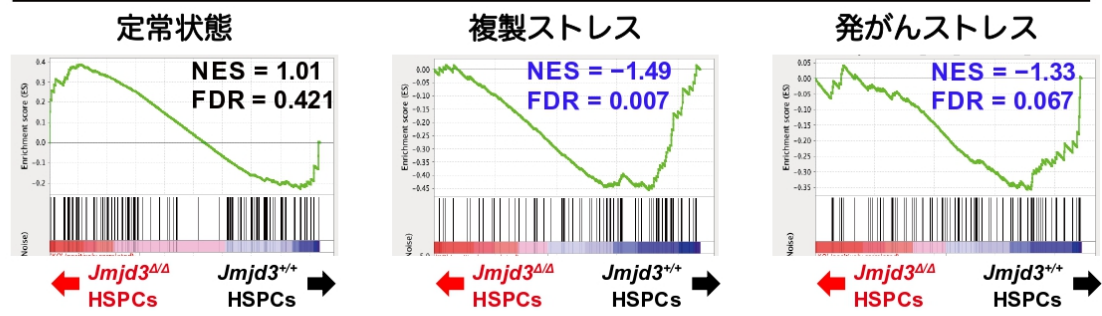
その結果、定常状態では差を認めませんでしたが、複製ストレスと発がんストレスでは、*Jmjd3*^{+/+} HSPCs に比べて *Jmjd3*^{Δ/Δ} HSPCs で SA-β-gal 陽性細胞の割合が有意に低いことが明らかとなりました (図 4A)。同時に細胞の増殖を検知する BrdU (プロモデオキシウリジン) 取り込みアッセイ (【用語説明 6】) を用いて i) 定常状態、ii) 複製ストレス、iii) 発がんストレスの 3 つの状態における *Jmjd3*^{+/+} と *Jmjd3*^{Δ/Δ} の HSPCs の細胞増殖を解析したところ、定常状態では差を認めませんでしたが、複製ストレスと発がんストレスでは、*Jmjd3*^{+/+} HSPCs に比べて *Jmjd3*^{Δ/Δ} HSPCs で有意に BrdU の取り込みが多いことが判明しました。これらの結果は、JMJD3 はストレス状態において HSPCs 老化状態に誘導し、過剰な細胞周期に導入されることにより枯渇することを防いでいることを示しています (図 4B)。

近年、「がん」に化学療法を行うとがん細胞は細胞老化の状態に誘導されるが、細胞老化から解放されて細胞周期に再導入される際に Wnt-β-Catenin 経路 (【用語説明 7】) 依存性に遺伝子発現が再プログラムされることにより造腫瘍性が高まる」ことが見出され、「細胞老化に伴うリプログラミング」という概念が提唱されています。そこで、研究グループは、i) 定常状態、ii) 複製ストレス、iii) 発がんストレスの 3 種類の *Jmjd3*^{+/+} と *Jmjd3*^{Δ/Δ} の HSPCs から RNA を抽出して網羅的な遺伝子発現解析を行い、その結果を元にリプログラミングに関与する Wnt-β-Catenin 経路のパスウェイの解析を行いました。その結果、定常状態では差を認めませんでしたが、複製ストレスと発がんストレスでは、2 種類の異なる遺伝子セット (「KEGG_WNT_SIGNALING_PATHWAY」、および「PID_BETA_CATENIN_NUC_PATHWAY」で *Jmjd3*^{+/+}

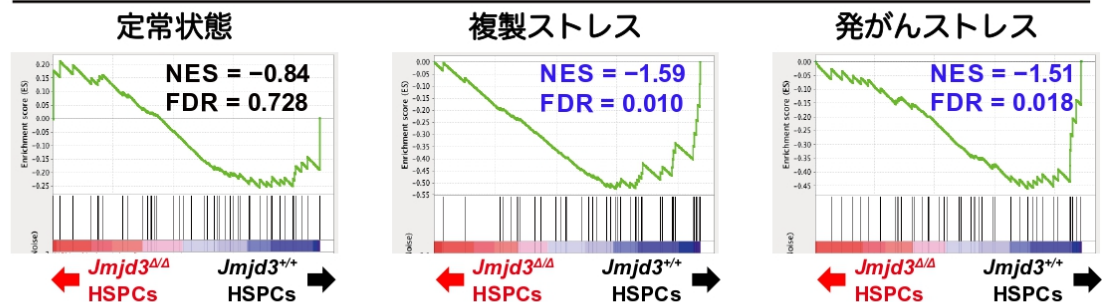
HSPCs に比べて *Jmjd3*^{Δ/Δ} HSPCs で Wnt-β-Catenin 経路の活性が有意に低下していることが判明しました（図 5 青字）。これらの結果は、JMJD3 欠失状態では細胞老化に伴うプログラミングが低下していることを示しています。

図5

KEGG_WNT_SIGNALING_PATHWAY



PID_BETA_CATENIN_NUC_PATHWAY

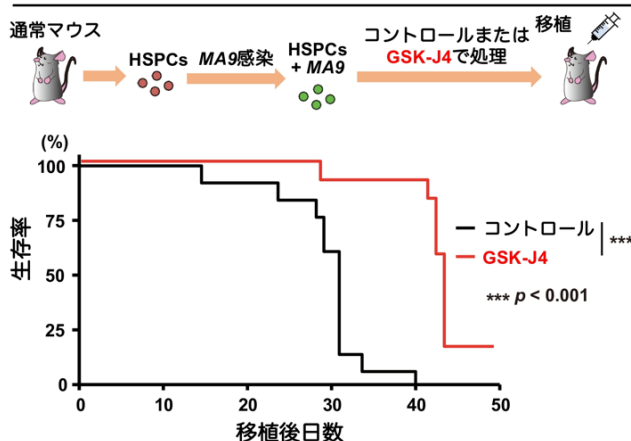


NES (Normalized Enrichment Score) が低いとその経路の活性が低下しており、FDR (False Discovery Rate) が低いとその結果が有意であることを示しています

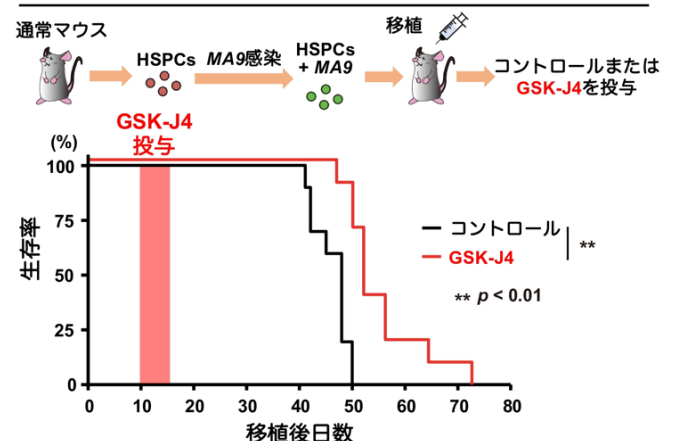
上記の結果は、JMJD3 は正常造血のみならず白血病でも腫瘍細胞の維持に重要な役割を果たしていることを示しています。そこで、研究グループは JMJD3 の阻害が抗白血病効果を誘導するかについて、コントロールの薬剤または JMJD3 の脱メチル化酵素阻害剤である GSK-J4 を用いて検討を行いました。その結果、MA9 を感染させた白血病細胞を GSK-J4 で処理して移植した場合も、MA9 を感染させた白血病細胞を移植してから GSK-J4 を投与した場合も、いずれの場合も GSK-J4 が移植マウスの生存期間を有意に延長することを見出しました（図 6）。

図6

阻害剤(GSK-J4)で処理後に移植



移植後に阻害剤(GSK-J4)を投与



Ⅲ まとめと今後の展開

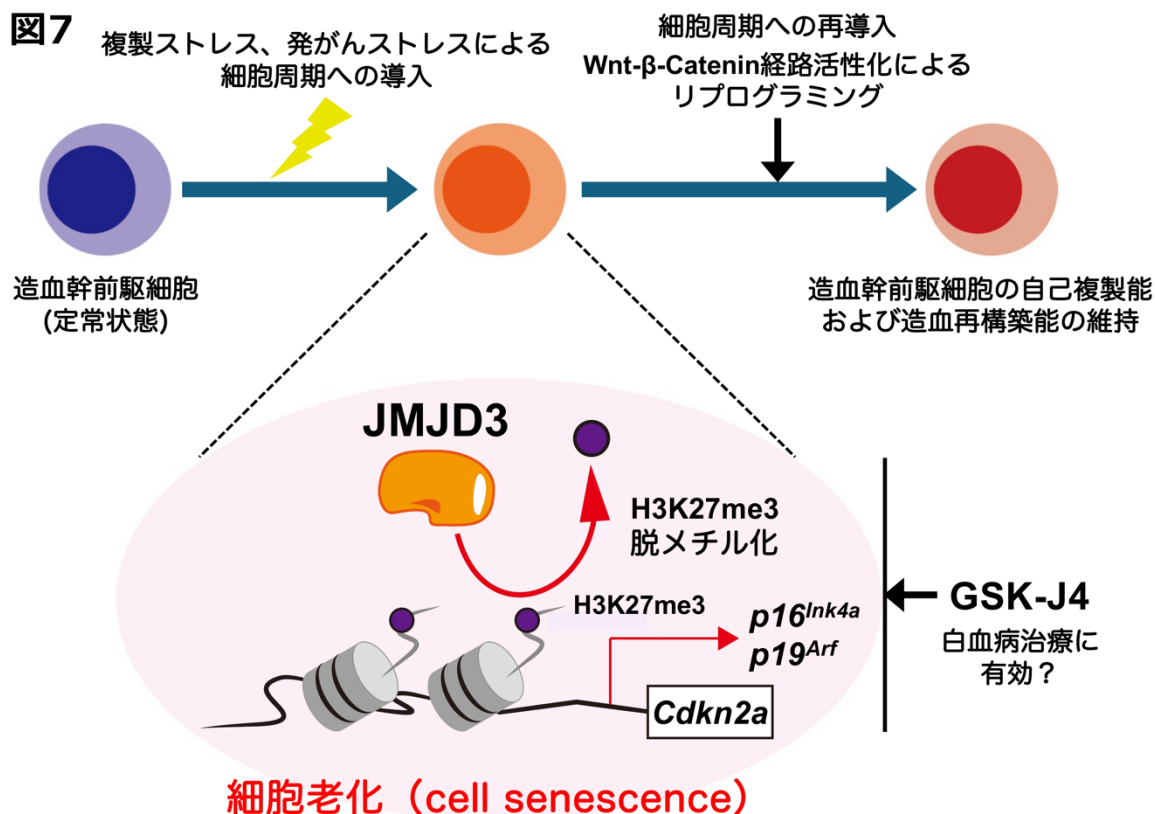
研究グループは、後天的に JMJD3 を欠失したマウスを作製し造血系の解析を行うことにより、以下のような知見を得ました（図 7）。

1) JMJD3 は造血ストレスにより造血幹前駆細胞が細胞周期に導入されると、そのヒストン脱メチル化酵素活性を介して p16^{INK4a} および p19^{ARF} の発現を上昇させ細胞周期を止めて細胞老化を誘導し、造血幹前駆細胞が過剰な増殖により枯渇することを防ぐ。

2) これまでがん細胞で見出されていた「細胞老化後に細胞周期に再導入される際の Wnt- β -Catenin 経路を介したリプログラミング」がおそらく正常細胞でも行われており、造血ストレス後の造血幹前駆細胞の自己複製能や造血幹細胞再構築能の維持に寄与している。

3) JMJD3 の阻害剤である GSK-J4 は、白血病細胞において上記の過程を阻害することにより白血病治療に有効である可能性がある。

今後は、JMJD3 がどのような機序で造血系でストレスを感知しているか、また造血系以外の組織でも「細胞老化に伴うリプログラミング」に関与しているかについて検証することが必要と考えられます。得られた知見は造血幹前駆細胞を用いた細胞移植や再生医療、および白血病治療に役立つと期待されます。



【用語説明】

- 1) サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 (cyclin-dependent kinase inhibitor, CDKI) : 細胞周期の進行に必要なサイクリン・サイクリン依存性キナーゼの働きを阻害することにより、細胞周期を負に制御する蛋白質
- 2) 末梢血キメラ率 : 末梢血中のドナー由来の細胞の割合
- 3) クロマチン免疫沈降-定量 PCR 法 (ChIP-qPCR 法) : 目的蛋白質に対する抗体を用いて蛋白質・DNA 複合体の免疫沈降を行い、共沈してきた DNA を定量 PCR 法により解析し、特定の蛋白質と DNA の相互作用を定量的に評価する手法
- 4) 選択的スプライシング : 1 つの遺伝子から複数の成熟 mRNA を生成する過程
- 5) プロモーター : 転写因子複合体が結合し、転写が開始される DNA 上の部位
- 6) BrdU (ブロデオキシウリジン) 取り込みアッセイ : DNA を構成する核酸チミジンのアナログであるブロデオキシウリジン (BrdU) が DNA 合成時に細胞内に取り込まれることを利用して、細胞増殖を定量的に検出するアッセイ
- 7) Wnt- β -Catenin 経路 : 分泌糖蛋白質である Wnt が受容体に結合し、細胞内で β -Catenin を介して転写を活性化する経路

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京女子医科大学実験動物研究所・所長、先端生命医科学専攻疾患モデル研究分野・教授

本田 浩章 (ホンダ ヒロアキ)

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

Tel: 03-3353-8112 内線 42451
Fax: 03-5269-7423
E-mail: honda.hiroaki@twmu.ac.jp

千葉大学大学院医学研究院疾患システム医学・特任助教
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1
中田雄一郎（ナカタ ユウイチロウ）
Tel: 043-226-2964 内線 7929
E-mail: nakatay@chiba-u.jp

<報道取材に関すること>

東京女子医科大学 広報室
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8 - 1
Tel : 03-3353-8111 Fax : 03-3353-6793
E-mail: kouhou.bm@twmu.ac.jp

千葉大学 広報室
〒263-8522 千葉県千葉市稲毛区弥生町 1-33
Tel: 043-290-2018 Fax : 043-284-2550
E-mail : koho-press@chiba-u.jp

【プレス情報】

1. 掲載誌名 : EMBO Reports
2. 論文タイトル : JMJD3 mediated senescence is required to overcome stress induced hematopoietic defects
3. 著者名 (*は責任著者) : Yuichiro Nakata^{1*}, Takeshi Ueda², Yasuyuki Sera³, Miho Koizumi³, Katsutoshi Imamura¹, Akinori Kanai⁴, Ken-ichiro Ikeda⁵, Norimasa Yamasaki⁵, Akiko Nagamachi⁶, Kohei Kobatake⁵, Masataka Taguchi⁷, Yusuke Sotomaru⁵, Tatsuo Ichinohe⁵, Zen-ichiro Honda⁸, Takuro Nakamura⁹, Ichiro Manabe¹, Toshio Suda¹⁰, Keiyo Takubo¹¹, Osamu Kaminuma⁵, and Hiroaki Honda^{3*} (1 : 千葉大学、2 : 近畿大学、3 : 東京女子医科大学、4 : 東京大学、5 : 広島大学、6 : 神戸医療産業都市推進機構、7 : 長崎大学、8 : お茶の水女子大学、9 : 東京医科大学、10 : 中国医学科学院 血液学研究所・北京協和医学院、11 : 東北大学)
4. オンライン掲載日 : 2025 年 6 月 25 日
5. DOI number : 10.1038/s44319-025-00502-9
6. URL : <https://www.embopress.org/doi/full/10.1038/s44319-025-00502-9>

【本成果を得るにあたりご協力いただいた大学、研究費・助成金】

本研究成果は、東京女子医科大学、千葉大学、広島大学、東北大学、中国医学科学院 血液学研究所・北京協和医学院、近畿大学、東京大学、神戸医療産業都市推進機構、長崎大学、東京医科大学、お茶の水女子大学、東京医科大学の共同研究によるものです。本研究は、日本学術振興会 特別研究員-DC2 特別研究員奨励費、内藤記念科学振興財団 内藤記念科学奨励金・研究助成、武田科学振興財団 研究助成 医学系研究奨励 (がん領域・基礎)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 AMED-CREST (25gm131006) の助成を得て進められました。