

ヒト赤芽球前駆細胞の増殖・分化・生存におけるヒストン脱アセチル化酵素の造血因子特異的な制御

著者	大石 晃嗣, 片山 直之, 山村 賢太郎, 藤枝 敦史, 柘屋 正浩, 平家 勇司, 高上 洋一, 珠玖 洋
発行年	2005-09-18
その他のタイトル	Cytokine-specific role of histone deacetylase in erythropoiesis
URL	http://hdl.handle.net/10076/7536

OS-9-5 ヒト赤芽球前駆細胞の増殖・分化・生存におけるヒストン脱アセチル化酵素の造血因子特異的な制御
Cytokine-specific role of histone deacetylase in erythropoiesis

○大石 晃嗣¹、片山 直之²、山村 賢太郎²、藤枝 敦史²、榊屋 正浩³、平家 勇司⁴、高上 洋一⁴、珠玖 洋⁵
(三重大学大学院医学研究科 病態制御医学 造血病態内科学¹、三重大学医学部附属病院 血液内科²、
三重大学医学部附属病院 輸血部³、国立がんセンター中央病院 薬物療法部 幹細胞移植部門⁴、
三重大学大学院医学系研究科 病態解明医学 遺伝子・免疫細胞治療学⁵)

KOHSHI OHISHI¹, NAOYUKI KATAYAMA², KENTARO YAMAMURA², ATSUSHI FUJIEDA², MASAHIRO MASUYA³,
YUJI HEIKE⁴, YOICHI TAKAUE⁴, HIROSHI SHIKU⁵

ヒストンアセチル化酵素やヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) は、転写因子の発現や機能の制御を介して細胞分化に関与していることが明らかになってきている。今回我々は、HDAC のヒト末梢血造血前駆細胞の増殖・分化における役割について、HDAC 阻害剤 FK228 を用いて検討した。G-CSF 投与後に採取した CD34+ 細胞を、SCF、TPO、Flt3-L、IL-3 [4GF] を含む無血清培地に FK228 (0.5 ng/ml) を添加して 7 日間培養すると、赤芽球系細胞の増加を主体とする総細胞数の増加がみられた。様々な造血因子の組みあわせに FK228 を加えて検討したところ、FK228 は、IL-3 単独あるいは IL-3 を含む造血因子存在下において CD36+ 赤芽球系前駆細胞の産生を促進した。IL-3 あるいは IL-3+SCF に FK228 を添加し半固形培地で培養すると、コロニー数ならびに各コロニーを形成する細胞数の著明な増加が認められた。一方 FK228 は、SCF+EPO 存在下での赤芽球系細胞の形成を完全に抑制した。さらに CD34+ 細胞を 4GF で培養して得られた CD36+ 赤芽球系前駆細胞について検討したところ、FK228 は、EPO 単独存在下でアポトーシスによる細胞死を誘導したが、IL-3 存在下では逆にアポトーシスを抑制した。HDAC は EPO 依存性の赤芽球系細胞の形成に不可欠である一方、IL-3 に対して反応する赤芽球系前駆細胞の増殖・分化を抑制的に制御しているものと考えられ、HDAC の赤芽球系前駆細胞の増殖・分化・生存の制御における多様な役割が示唆された。