

2024年 麒麟塾まとめ

(session2 は座長を務めていたためメモを取れず)

Becker

造血幹細胞にゲノム編集をする際、上手く編集できたものと、出来ていないものができる。

これを、single cell cloning することで良いものを選ぶ、という研究。

SCID mouse の Prkdc 変異を HDR で修正

狙い通りに修正されたのは2割くらい

Single cell cloning: PVA システムを用いても流石に single HSC の expansion は難しいが、

PVA+Solvus なら scHSC の expansion が可能。

植畑

Regnase-1 : RNA decay enzyme

Pyrimidine-purine-pyrimidine loop を認識する

免疫細胞で高発現

Reg1, Reg3: LPS に反応

Reg3 KO : mild phenotype, Reg1/Reg3 dKO 早期死亡→fetal liver transplantation

DKO: lymphoid ↓、myeloid ↑

IL7-Cre で CLP stage で Reg1/3 KO してもリンパ球障害なし→HSC レベルで障害

WT/DKO scRNAseq: myeloid biased HSC ↑、lymphoid biased HSC ↓

DKO: Nfkbiz, Ehd3 up DKO によって Nfkbiz が安定化し、タンパク発現上昇

Nfkbiz KO で、Reg1/3 DKO の phenotype を rescue できる。

Nfkbiz-ASO で myeloid differentiation 促進

中島

PRC1.1

Canonical PRC1: PRC1.4 Bmi1(Pcgf4)

noncanonical PRC1.1: Pcgf1, PRC1.3/1.5 Pcgf3/5 など

造血における non-canonical PRC1.1 の役割を Pcgf1 cKO マウスの解析で調べた。

Pcgf1 cKO: HSC ↓、Myeloid Progenitor ↓

移植 : Myeloid cell ↑、B cell ↓、T cell: no change

H2AK119ub : 変化しない遺伝子群と、減少する遺伝子群がある。

H2Ak119ub down → Hoxa9 up

Hoxa9 promotes myelopoiesis in Pcgf1 ko mice

LPS challenge: BM cellularity ↓ 炎症刺激に弱い?

ASXL1 KI マウスと共通点多く、興味深い。

綿貫

増殖期HSCはエネルギー源として主に解糖系を用いる。TCR cycleはあまり使っていない。

解糖系上流の代謝が活性化している→PFK 活性に注目

ATP-biosensor GO-Ateam2 を使った解析：

増殖期 HSC で ATP ↓

PFKFB3 inhibitor ATP ↓

HSC はミトコンドリアが利用できなくても、GlucoseがあればATPを産生できる

HSCでは、PRMT1がPFKFB3のメチル化を介して活性化。

PFKFB3 KO、過剰発現実験：移植後早期の engraftment に PFKFB3 活性が重要。

*解糖系阻害時：加齢造血幹細胞はミトコンドリア由来の ATP 産生を加速して ATP 濃度を維持可能、これは若年造血幹細胞にはない能力。(Cell Stem Cell Accept)

木暮

Relapsed/Refractory MM 患者における Circulating tumor DNA (ctDNA)解析。

Mutation: DNMT3A/TET2/ASXL1/PPM1D clonal hematopoiesis などの CH gene が多い。

TP53 mutation : ctDNA で多い、

KRAS, NRAS mutation : BMDNA で多い

TP53/KRAS mutation は予後不良と関連。

KRAS mutation:は ctDNA で検出された時のみ予後不良と関連している。

ctDNA 解析は MM の予後解析に有効である。

小西

多発性骨髄腫に対する Bridging BiTE(B-BiTE)の効果検証。

B-BiTE: モノクローナル抗体と T 細胞とに結合できる新たな二重特異性抗体。

ヒト免疫グロブリン Fc 領域に結合する一本鎖抗体 (scFv) とヒト CD3 に結合する scFv とを連結して作製。いろいろな抗体と併用することで効果を発揮する。

Daratubumab+B-BiTe → Elotubumab+B-BiTE を交互に投与する方法が MM に対して有効。

中尾

Venetoclax 有り無しで CRISPR/Cas9 screening を行った。

March5、Ube2j2/2k KO で venetoclax への感受性が増強した。

March5 の ubiquitin ligase 活性が大事

March5 KO 細胞で再度 CRISPR screening: Noxa が抵抗性

March5 KO → Noxa protein UP

Noxa-MCL1 結合が上昇し、MCL1 が働かなくなる分 BCL2 が重要となり、Venetoclax 感受性になる。

Noxa は特に MCL1 との関連が強いのか？

小俣

MLL-AF10, CALM-AF10: AF10 fusion gene 白血病の発症メカニズムを調べた。

AF10-fusion の leukemogenicity には DOT1 活性と ENL が必要

MOZ, ENL, DOT1L は HOXA promoter 領域に局在

MOZ/MORF+DOT1L inhibitor が CALM-AF10 白血病に有効。

MLL 転座型白血病共通のメカニズムか？

久保田

Hmga2 はストレス条件下で骨髄再生を促進する

Lin28b-Hmga2 highly expressed in fetal HSCs.

Hmga2 は骨髄再生および造血幹細胞自己複製を促進する

*白血化はせず、自己複製のみ促進。固形腫瘍でも HMGA2 高発現は良性腫瘍でよくみられるとのこと。→単独ではがん遺伝子ではない。ただ他の driver oncogene と組み合わせると悪性化するおそれあり。

Hmga2 欠損や骨髄再生、血小板↓

Hmga2 KI 炎症応答シグナルを抑制、TNFα への応答性を制御

CK2 が Hmga2 リン酸化を誘導し、活性化する。

RFX ファミリー Rfx5, Rfx3 を抑制することで、HSC expansion を抑制している。

榎谷

Aggressive NK leukemia: ANKL (EB virus 関連疾患)

ANKL-PDX 樹立 肝臓に集積

Trasferin 受容体 sgTFRC 肝臓集積↓

TfR1 阻害抗体は ANKL へ著明な治療効果

scRNA-seq: LAT1 high

Kasumi1 など肝臓に集積する AML 細胞株でも重要？

劉

Nkx2-5 依存的な心内膜造血は心内膜床形成と時空間的に一致しておきる。

Muli-potent Cardiac precursor →Cardiomyocyte, Smooth muscle, Endocardial cell

Nkx2-5 KO : Notch シグナル ↓

Notch 過剰発現 → 心内膜造血を誘導

Dhrs3: 造血性心内膜細胞のシグネチャー因子でレチノインシグナル抑制作用を持つ。

レチノインシグナルの抑制→マクロファージ→心臓弁形成

三宅

好塩基球：0.5%ほどしか存在しないが、慢性アレルギーや寄生虫感染防御に重要

好塩基球は IgE 依存性遅延性アレルギー反応に重要：炎症終息マクロファージが来て抑制

Ccr2 KO マクロファージが来なくなり、炎症遷延

金山

(1) CD11b⁺B 細胞(Myeloid-like B cell と命名)：5 FU 投与後に出現し、IL-10 産生

CD19Cre-IL10 f/f マウスで IL-10 産生を抑制すると、Emergency myelopoiesis ↓

HSPC ↓、GMP ↓

Myeloid-like B 細胞が産生する IL-10 はアポトーシスを防止し、Myeloid Skew を誘導。

(2) 敗血症誘導刺激後、単球はアポトーシスで減少

強い敗血症：単球死亡 弱い敗血症：単球の抹消誘導

TLR4 活性化は、単球の細胞死には無関係

TNF, IFN γ 投与 → 単球死亡(なぜ単球特異的に細胞死を誘導できるかは不明)