

主 論 文 要 旨

報告番号	(甲) 乙 第 号	氏 名	村 上 紘 一
主 論 文 題 名			
OGT Regulates Hematopoietic Stem Cell Maintenance via PINK1-Dependent Mitophagy (O-GlcNAc転移酵素によるPINK1依存性マイトファジーによる造血幹細胞維持に関する研究)			
(内容の要旨)			
<p><i>O-GlcNAc</i>転移酵素 (OGT) は<i>O-GlcNAc</i>基を標的タンパク質に付与する唯一の酵素であり、様々な細胞種において重要な種々の細胞内プロセスを制御している。しかし、造血幹前駆細胞での役割は不明であった。そこで、今回我々は<i>Ogt</i> conditional knockoutマウスを解析し、OGTが造血幹前駆細胞に必須の分子であることを明らかにした。<i>Ogt</i>遺伝子は造血幹前駆細胞で高発現しており、造血幹前駆細胞で<i>Ogt</i>遺伝子を欠失すると、活性酸素種の増加とアポトーシス亢進によって造血幹前駆細胞は急激に減少する。特に<i>Ogt</i>欠損造血幹細胞は静止期を維持できなくなり、生体内で維持できなくなる。さらに、自己複製ストレスや競合ストレスに脆弱となる。興味深いことに、<i>Ogt</i>欠損造血幹細胞では、マイトファジーの重要な制御因子である<i>Pink1</i>が、H3K4トリメチル化 (H3K4me3 : 転写活性化マーカー) の低下を介して発現低下し、その結果マイトファジーが障害されことで機能不全ミトコンドリアが蓄積する。さらに、PINK1を外来性に導入すると、マイトファジーの障害によるミトコンドリアの機能不全解除によって<i>Ogt</i>欠損造血幹細胞の細胞数が改善する。</p> <p>以上の結果から、OGTはPINK1依存性マイトファジーの制御を介してミトコンドリアの質を維持することで、造血幹細胞の維持とストレス応答に重要な役割を果たすことが明らかになった。</p>			