九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

POT1a deficiency in mesenchymal niches perturbs B-lymphopoiesis

中島, 健太郎

https://hdl.handle.net/2324/7182372

出版情報：Kyushu University, 2023, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：© The Author(s) 2023

KYUSHU UNIVERSITY

氏　名：　中島　健太郎

論文名：　POT1a deficiency in mesenchymal niches perturbs B-lymphopoiesis

（間葉系ニッチにおけるPOT1aの欠失はBリンパ球の生成を阻害する）

区　分：　甲

論　文　内　容　の　要　旨

Protection of Telomere 1a (POT1a)は、テロメアに結合するタンパク質である。POT1aの欠失は加齢に伴う骨髄において起こる造血不均衡に関連しており、多分化能を維持するにはテロメアの保護が不可欠であることを示唆している。間葉系幹細胞（MSC）は骨髄の造血ニッチの構成要素であるため、その機能不全は造血不全に関連している。しかし間葉系幹細胞におけるテロメア保護の重要性はまだ解明されていない。今回我々は、間葉系幹細胞におけるPOT1aの欠失は、骨形成分化の障害を引き起こすことを見出した。in vitroの実験においてPOT1a欠失KSCは骨分化障害をきたし、遺伝子発現解析で骨分化マーカーの有意な発現低下を認めた。また、メタボローム解析においてPPAR経路の亢進が示唆され、脂肪酸の細胞内蓄積と過剰なROS産生およびDNA損傷が認められた。さらにMSC特異的POT1a欠失マウスは、IL-7を産生する骨内層に存在する骨芽細胞の数的減少により骨形成不全を示した。POT1a欠失マウスの末梢血解析、および骨髄を用いたシングルセル解析により、Bリンパ球の生成が選択的に障害されていることが明らかになった。これらの結果は、POT1a欠失MSCで構成される骨髄微小環境がBリンパ球の分化を支持できず、加齢に伴う造血不均衡の原因となる可能性があることを示している。