



鍵は“老化で減る KAT7”？ — iPS 細胞由来血小板産生低下のメカニズムを解明—

■研究の概要

千葉大学大学院医学研究院の高山 直也 准教授、Sudip Kumar Paul JSPS 外国人特別研究員、陳 思婧 特任助教、江藤 浩之 特任教授（兼 京都大学 iPS 細胞研究所 教授）らの研究グループは、iPS 細胞から作られる血小板前駆細胞（巨核球）を増幅と成熟させることができる細胞株「iPS 細胞由来巨核球株(imMKCL)^{注1)}」を用い、血小板産生能が低下するメカニズムを解明しました。これは、長期培養や培養環境の悪化により細胞が老化すると、**リジンアセチル基転移酵素 7(KAT7)^{注2)}** というタンパク質が低下するために、染色体の安定性が損なわれて免疫反応（cGAS-STING 経路^{注3)}）が活性化すること、さらにこの老化した細胞が炎症性物質を放出して同じ培養槽内にいる良い細胞の細胞周期も止めてしまうため、最終的に培養全体で血小板産生が低下するというメカニズムです(図)。さらに、KAT7 は細胞が血小板を生み出すために不可欠な細胞周期を維持することで、品質の高い血小板産生に重要な役割を果たすことを見出しました。

本成果は、iPS 細胞由来血小板の大量製造において、細胞老化を早期検出する品質管理指標として KAT7 が有用であることを示しており、再生医療製品の安定供給に貢献することが期待されます。

この研究成果は、2025 年 11 月 13 日に国際学術誌 Stem Cell Reports にオンライン掲載されました。

■研究の背景

社会の少子高齢化の影響などにより、献血のみに依存しない血小板輸血剤の供給体制が希求されています。研究グループはこれまで、imMKCL を用いた血小板の大量製造技術を開発し、世界初の臨床試験を実現しました^{参考文献 1)}。

しかし、imMKCL には細胞の不均一性が存在し、特に免疫傾斜特性を持つ巨核球亜集団が血小板産生を阻害することが判明していました。この免疫傾斜特性がどのように制御され、血小板産生に影響を及ぼすのか、その分子メカニズムは不明でした。

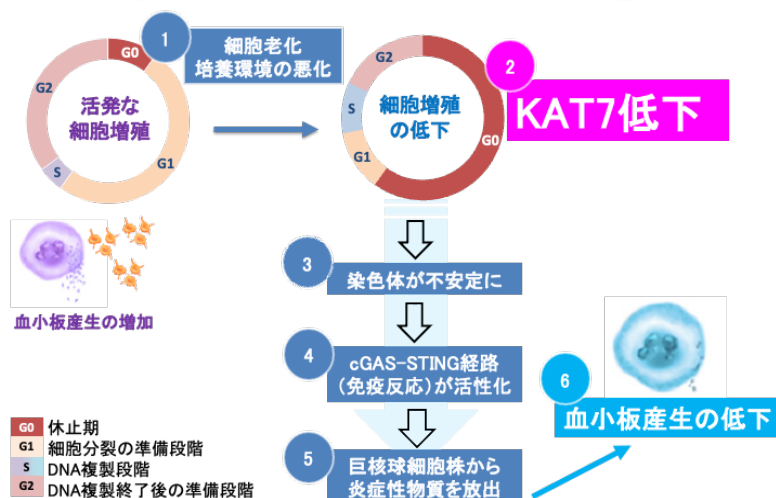
近年、KAT7（別名 HBO1）は、ヒストンアセチル化を介して染色体の安定性および遺伝子発現制御に関与するとともに、細胞老化の進行にも寄与する因子として注目されています。特に、KAT7 はセントロメア^{注4)}の機能維持に関与し、細胞分裂時の染色体分配の正確性を保証することが知られています。しかし、KAT7 が imMKCL において、増殖や血小板産生にどのように寄与するか、その機能的役割は未解明のままでした。

■研究の成果

1) 細胞周期と血小板産生能の関連性

研究グループは、imMKCL が 3 ヶ月以上の長期培養に伴い、増殖能の低下に連動して血小板産生能が低下することに着目し、細胞周期状態を解析しました。その結果、1 か月未満の短期培養した imMKCL では、細胞周期が活発な状態の細胞が多く存在する一方、長期培養の imMKCL では 休止状態に停滞する細胞が増加することが明らかになりました。さらに細胞周期と血小板産生能の関係を解析したところ、活動期にある細胞が高い血小板産生能を示した一方、休止期の細胞では血小板産生が著しく低下していました。これらの結果が

細胞・DNA複製に必須なKAT7は、免疫巨核球特性を抑制している



図：KAT7 は「細胞増殖」と「免疫制御」をつなぐ重要因子であり、iPS 細胞由来血小板の産生品質のカギとなる

ら、血小板産生には細胞周期の活動が重要であり、長期培養による細胞の休止化が血小板産生能の低下に寄与していることが示唆されます。

2) 加齢に伴う KAT7 発現の低下

長期培養 imMKCL および Werner 症候群^{注5)} 患者さん由来の imMKCL では、KAT7 タンパク質の発現が低下していることが観察されました。KAT7 は、DNA を巻き付けるヒストンタンパク質の一種である H3 の 14 番目のリジン残基 (H3K14) にアセチル基を付けることで、遺伝子が働きやすい状態に保つ役割を持っています。これらの細胞では、H3K14 のアセチル化も減少していました。その結果、増殖能および血小板産生能が著しく低下しており、KAT7 が imMKCL の能力維持に重要であることが示唆されました。

3) KAT7 阻害による免疫傾斜特性の誘導

研究グループがさらに KAT7 の働きを人工的に抑える実験を行った結果、休止期の細胞が増加し、活動期の細胞が減少することが明らかになりました。さらに RNA-seq 解析^{注6)} から、KAT7 阻害は免疫反応に関わる遺伝子の活性化を誘導することが示されました。

さらに、研究グループが以前に見出していた免疫的性質を持つ巨核球 (免疫巨核球) 特性を引き起こす遺伝子、RALB^{注7, 参考文献2)} の発現が上昇するとともに、炎症性サイトカインの分泌が有意に増加していることが確認されました。この結果、通常の血小板前駆細胞とは異なり、KAT7 の機能低下が免疫巨核球特性を持つ imMKCL 亜集団を誘導することが実証されました。つまり、KAT7 の働きが弱まると、血小板を作る能力が落ちるだけではなく、細胞は免疫的な性質を強める方向に変化することを示しています。

4) 染色体不安定性が cGAS-STING 経路を活性化する

さらに KAT7 を阻害すると、染色体の安定性が損なわれることを見出しました。具体的には、セントロメア機能に重要なタンパク質の発現低下を引き起こし、その結果、セントロメア構造が崩れやすくなりました。そのため、KAT7 阻害後の imMKCL において微小核^{注8)} と呼ばれる構造が増加し、染色体の不安定性が促進することを見出しました。実際に DNA が損傷した時に現れるマーカーの発現が増加し、細胞内の cGAS-STING 経路と言う免疫反応のスイッチが活性化することが、一連の現象の主たる要因であることが見出されました。この経路が活性化されると、免疫反応に関わる遺伝子の働きや炎症性物質の分泌が増えることと関連しています。実際、STING の働きを抑える薬を用いた実験により、KAT7 阻害によって誘導される免疫細胞応答が抑制されることが確認されました。つまり、cGAS-STING 経路が KAT7 機能低下による免疫応答の重要な媒介因子であることが示されました。

5) 炎症性サイトカインによる細胞周期停止と血小板産生の抑制

免疫傾斜 imMKCL から分泌される炎症性サイトカインの直接的な影響を検証するため、炎症性物質である TNF- α および IFN- β を imMKCL に添加しました。その結果、用量依存的に増殖が抑制され、多くの細胞が休止状態に入り、活動期の細胞は減少し、最終的に血小板産生能が有意に低下することを確認しました。これらの結果は、免疫巨核球から分泌される炎症性サイトカインが、周囲の細胞に作用して細胞周期の停止を誘導し、血小板の産生を阻害するメカニズムが存在することを示しています。

■今後の展望

本研究の知見は、iPS 細胞由来血小板の大量製造における品質管理方法の開発に重要な示唆を与えます。KAT7 の発現レベルは、imMKCL マスターセルバンクの品質評価マーカーとして有用である可能性があります。さらに、KAT7 活性の維持またはその機能低下による下流効果の緩和を目指した介入は、iPS 細胞由来血小板製造の効率化と臨床応用の実現に貢献することが期待されます。

今後は、KAT7 活性を維持する方法や、免疫傾斜特性を抑制する新たな培養条件の開発が求められます。また、本研究で明らかになった分子メカニズムは、他の細胞治療製品の品質管理にも応用できる可能性があり、再生医療分野全体への貢献が期待されます。

■用語解説

注 1) iPS 細胞由来巨核球株(imMKCL) : 巨核球は造血幹細胞から作られ、血小板を生み出す細胞。巨核球は成熟すると核分裂はするが細胞分裂はしないという特殊な分裂を行い、大型で多核の細胞になる。imMKCL は、iPS 細胞から出来る巨核球に遺伝子導入をすることにより樹立された、増幅と成熟の切り替えが可能な細胞株。

注 2) リジンアセチル基転移酵素 7 (KAT7) : HBO1 または MYST2 と呼ばれるヒストンアセチル基転移酵素。ヒストン H3 のリジン 14 およびヒストン H4 のリジン 5、8、12 をアセチル化することで、染色体の構造や遺伝子発現、DNA 複製、DNA 修復を制御する。特にセントロメアの機能維持と染色体分配の正確性に重要な役割を果たす。

注 3) cGAS-STING 経路 : 細胞質内の DNA を感知する自然免疫応答経路。cGAS(環状 GMP-AMP 合成酵素) が細胞質 DNA を検出すると、STING(インターフェロン遺伝子刺激因子)を活性化し、I 型インターフェロンや炎症性サイトカインの産生を誘導する。染色体不安定性や細胞老化と関連している。

注 4) セントロメア : 染色体の中央部に位置する特殊な領域で、細胞分裂時に染色体を正確に娘細胞に分配するために不可欠な構造。セントロメアの機能不全は染色体不安定性を引き起こす。

注 5) Werner 症候群 : WRN 遺伝子の変異により、DNA 修復不全と細胞老化が加速することで、思春期以降に早期老化症状(白髪、皮膚萎縮、糖尿病、骨粗鬆症など)を示す常染色体劣性遺伝疾患。

注 6) RNA-seq 解析 : RNA の配列を網羅的に解析する手法で、細胞内でどの遺伝子がどれだけ発現しているかを高精度に測定することができる。遺伝子発現の違いや機能の解析に用いられる。

注 7) RALB(RAS 様癌原遺伝子 B) : 低分子量 GTPase の一種で、細胞の増殖、生存、分化などを制御する。免疫巨核球の発生制御因子であり、炎症性シグナルを増強する。

注 8) 微小核 : 正常な核とは別に細胞質内に形成される小さな核様構造。染色体分配異常や染色体断片化により生じ、染色体不安定性の指標となる。

■研究プロジェクトについて

本研究は、下記機関より支援を受けて実施されました。

- **日本医療研究開発機構 (AMED) :** 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「体外製造血小板の臨床実装に向けた巨核球の改造産生」
- **再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム :** 次世代医療を目指した再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発拠点「自家 iPS 細胞由来血小板製剤の臨床研究(iPLAT1)の事後検証と製剤改良」
- **NEDO 経済安全保障重要技術育成プログラム**
- **日本学術振興会 :** 基盤研究(S)、萌芽研究、若手研究
- **iPS 細胞研究基金**
- **JST 創発的研究支援事業(FOREST)**

■論文情報

タイトル : Aging-dependent reduction of KAT7/HBO1 activity impairs imMKCL-based platelet production by promoting immune properties

著者 : Wei-Yin Qiu, Sou Nakamura, Sudip Kumar Paul, Takuya Yamamoto, Naoya Takayama, Naoshi Sugimoto, Si Jing Chen, and Koji Eto

雑誌名 : Stem Cell Reports

DOI : 10.1016/j.stemcr.2025.102714

■ **参考文献 1:** 2022 年 9 月 30 日発表 プレスリリース「[血血小板減少症に対する iPS 細胞由来血小板の自己輸血に関する臨床研究](#)」の成果公表(論文発表)について」

■ **参考文献 2:** 2024 年 3 月 26 日発表 プレスリリース「[iPS 細胞由来血小板造血における免疫巨核球の制御機構の発見 血小板の大量製造に向けた巨核球マスターセルの品質管理に応用可能](#)」

＜研究に関するお問い合わせ＞

千葉大学大学院医学研究院 特任助教 陳 思婧

TEL: 043-226-2843 メール: sjchen@chiba-u.jp

＜広報に関するお問い合わせ＞

国立大学法人千葉大学 広報室

TEL: 043-290-2018 メール: koho-press@chiba-u.jp