

加齢に伴う造血幹細胞の増加と特異な機能変化を発見

1. 発表者：

中内 啓光（東京大学特任教授部門 幹細胞治療部門 特任教授
／スタンフォード大学医学部幹細胞生物学・再生医療研究所 教授）
山本 玲（スタンフォード大学医学部幹細胞生物学・再生医療研究所 リサーチ
アソシエイト）

2. 発表のポイント：

- ◆加齢により、造血幹細胞の能力のうち自己複製能は比較的維持されるのに対し、リンパ球系への分化能力は大きく低下する。
- ◆リンパ球系細胞への分化能力を失った造血幹細胞が加齢により著明に増加する。
- ◆しかし加齢による造血幹細胞の分化能力の低下は可逆的である。
- ◆血液細胞の加齢による変化を正しく理解することにより、新しい加齢メカニズムの同定や白血病発症の原因究明につながることを期待される。

3. 発表概要：

東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 幹細胞治療分野、スタンフォード大学医学部幹細胞生物学・再生医療研究所の中内啓光教授、スタンフォード大学 山本玲らのグループは、単一細胞レベルでの造血幹細胞の加齢による変化を明らかにした。造血幹細胞は加齢とともに、リンパ球系への分化能力を失っていくが、自己複製能は比較的維持されている。長期の観察では、その変化は可逆的であることが判明した。

本研究成果は、4月5日付の米国科学誌「Cell Stem Cell」のオンライン版に掲載される。

4. 発表内容：

研究の背景

骨髄中にある造血幹細胞（hematopoietic stem cell, HSC、注1）は、一生涯にわたり体内のすべての血液細胞（主に赤血球、血小板、顆粒球、Bリンパ球、Tリンパ球の5系統の血液細胞）を供給している。この機能は、造血幹細胞の自己複製能（分裂により自己と同じ細胞を作り出せる能力）・多分化能（5系統すべての血液細胞に成熟できる能力）と呼ばれている。

本研究グループは、2013年に白血球・血小板・赤血球を蛍光標識したマウスを用いて単一細胞移植を行うことにより、造血幹細胞以外にも自己複製能をもつ骨髄球系前駆細胞が若いマウス骨髄内に存在することを見いだした。またこれまでの学説と異なり、骨髄球系前駆細胞が造血幹細胞から直接産生される新しい血液細胞の分化モデルを明らかにした。

しかし、加齢とともに造血幹細胞がどのように変化するかは、単一細胞レベルでの白血球・血小板・赤血球の同時評価が行われておらず、不明であった。

研究内容

東京大学とスタンフォード大学の共同研究チームは、若齢マウスと加齢マウスの骨髄から造血幹細胞画分を採取し単一細胞移植（1次移植）を行うことにより、生体内での単一細胞レベルでの能力を比較した。加齢により造血幹細胞画分には、リンパ球への分化能力を失った自己複製能を維持した細胞（myeloid-restricted stem cell、注2）の割合及びその数が増加することが分かった。さらに、その骨髄細胞を2次移植し長期観察を行うと、リンパ球への分化能力が認められた。このような性質を持つ造血幹細胞は若齢マウス骨髄内には観察されず、加齢マウスに特異的なこの造血幹細胞をlatent-type HSC（図1）と命名した。また、造血幹細胞自体の総数も、マウス個体内で加齢とともに増加することが明らかとなった。

本研究は、加齢造血幹細胞が特異的な性質を示すことを明らかにし、これまで不可逆であると考えられていた幹細胞老化がリンパ球産生能力という点において可逆的であることを示唆するものである。そのメカニズムを明らかにすることにより、免疫など血液細胞の機能の「若返り」など、機能回復が期待される。さらに、加齢骨髄で増加するmyeloid-restricted stem cellは、白血病幹細胞の素地になり得る可能性も示唆され、そのメカニズムの解明が期待される。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「*Cell Stem Cell*」（米国東部夏時間 2018 年 4 月 5 日オンライン版）

論文タイトル：Large-scale clonal analysis resolves aging of the mouse hematopoietic stem cell compartment

著者：Ryo Yamamoto, Adam C. Wilkinson, Jun Ooehara, Xun Lan, Chen-Yi Lai Yusuke Nakauchi, Jonathan K. Pritchard, Hiromitsu Nakauchi

6. 注意事項：

日本時間 4 月 6 日午前 1 時（米国東部夏時間 4 月 5 日正午）以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先：

東京大学特任教授部門 幹細胞治療部門 特任教授
／スタンフォード大学医学部幹細胞生物学・再生医療研究所 教授
中内 啓光(なかうちひろみつ)
住所：〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 総合研究棟 2F
電話番号：03-5449-5330
FAX：03-5449-5451
E-mail：nakauchi@stanford.edu

8. 用語解説：

(注1) 造血幹細胞

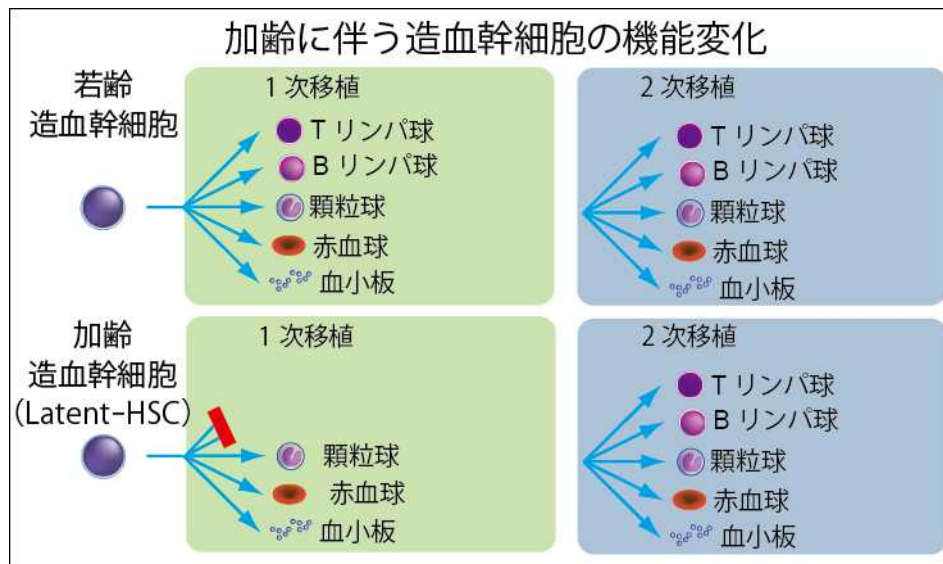
すべての成熟血液細胞を一生涯にわたって産生し続ける能力をもつ細胞。従来は、造血多能性前駆細胞を産生し、骨髓球系前駆細胞とリンパ球性前駆細胞に分かれ、最終的に成熟血液細胞（主に赤血球、血小板、顆粒球、Bリンパ球、Tリンパ球）を産生すると考えられていた。

(注2) myeloid-restricted stem cell

致死量放射線照射したマウスへの移植において、リンパ球への分化能力は認められず、骨髓球系血球（血小板・赤血球・顆粒球）への分化能力のみを有する長期に生着を認める造血幹細胞画分の細胞。

9. 添付資料：

図1



若齢造血幹細胞は、血小板・赤血球・顆粒球・Bリンパ球・Tリンパ球を産生できるが、加齢造血幹細胞には、Bリンパ球・Tリンパ球への分化能力を失ったものも存在する。しかし、その分化能力は2次移植により回復する。