

No.	22-1071	
研究課題名	造血幹細胞の炎症記憶の理解と制御	
研究代表者	滝澤 仁（熊本大学国際先端医学研究機構・教授）	
研究組織	受入教員	岩間 厚志（東京大学医科学研究所・教授）
	分担者	Nicole Ho（熊本大学・国際先端医学研究機構・ポスドク）
	分担者	山下真幸（幹細胞治療研究センター・助教）

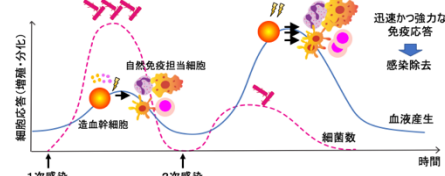
東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

成体骨髄は血液産生のものであり、感染や炎症の際にはほとんど免疫応答が起こらない免疫特権臓器の一つであり、長命である血液幹細胞および免疫記憶細胞を維持するのに有利な環境を形成すると考えられてきた。しかしながら、近年、感染や炎症などの際には、骨髄でも実に活発かつ多様な免疫応答や炎症反応が起こり、血液の源泉である血液幹細胞や骨髄微小環境の機能特性に大きな影響を及ぼすことが分かりつつある(Takizawa H et al, Blood 2012)。自然免疫認識受容体である Toll 様受容体 (TLR)の発現が血液幹細胞に見つかり(Nagai et al, Immunity 2006)、骨髄に流入する細菌由来の菌体成分が自然免疫シグナルを介して血液幹細胞を直接活性化して増殖、分化、遊走を制御すること、2度目の再刺激では1回目よりも迅速に分裂及び分化を誘導することが報告された(Sezaki M, et al, Front Immunol 2020)。また、NK 細胞やマクロファージなどの自然免疫細胞に最初の活性化後に高い免疫反応性を獲得する“Trained immunity (免疫記憶)”が見つかり(Netea G et al, Science 2016)、自然免疫シグナルの活性化が起こる血液幹細胞も免疫記憶の形成が十分可能であると考えられる。さらには、血液以外の組織幹細胞で見つかった、炎症に対してより高い適応性を獲得する炎症記憶(Shruti N et al, Nature 2017)や種々の血液ガンで徐々に明らかになりつつある、エピゲノム変化を起因とした血液幹細胞のガン化メカニズムは、血液幹細胞でのエピゲノム変化が定着可能であることを支持する。

しかしながら、老化が進むにつれ、血液幹細胞の自己複製能は低下し、同時に分化能も B や T 細胞などの獲得免疫担当細胞の産生より、マクロファージや樹状細胞などの自然免疫担当細胞を多く産生する方向に偏る。これを一因として、獲得免疫よりも自然免疫優位な生体防御にシフトし、コロナウイルスのような感染症に対して易感染性や高い致死性を示すために(Kovtonyuk LV, Takizawa H et al, Front. Immunol. 2016)、いかにして老化した血液幹細胞の機能を回復させ自然免疫を強化するかが、高齢個体の生体防御の維持及び改善に向けた鍵となる。従って、長寿の血液幹細胞に免疫記憶を誘導し、幹細胞から分化した自然免疫担当細胞の免疫機能を高めることができれば、老化が進行しても感染や炎症に対して、より抵抗性および持続性のある免疫システムを構築できると考え (図 1)、本研究では以下の問いにアプローチした。

図1 感染に対する血液幹細胞と免疫記憶と感染防御 (概念図)

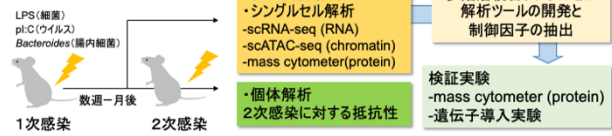


- 問 1) 血液幹細胞は免疫記憶を形成し、高い免疫応答性を獲得できるか? その分子基盤は?
- 問 2) 高齢血液幹細胞への免疫記憶形成により、感染防御の増強は可能か?

目的 1) 血液幹細胞における免疫記憶の分子基盤 (2022)

A) 自然免疫シグナル活性化によって誘導される免疫記憶: Bacteroides はグラム陰性の腸内細菌腸であり、クローン病に代表される炎症性腸疾患と深い関連がある(Sezaki M et al, EMBO J 2022)。今年度は若年マウスへ PBS、LPS (細菌)、Bacteroides (腸内細菌) の細菌由来因子 (Bac) を投与し、定常状態に戻った 1 ヶ月後に 2 次感染

図 2 実験フロー



(盲腸結紮による敗血症モデル) を誘導し、個体の生存率や免疫応答 (炎症因子、細菌数の測定) を評価した (図 2)。その結果、LPS、Bac を投与した野生型マウスでは敗血症でコントロール群に誘導される致死率が優位に改善された。一方、その効果は TLR2/4 欠損マウスでは見られなかった。すなわち、TLR2/4 刺激は 2 次感染に対する抵抗性を獲得させ、その効果は 1 ヶ月以上にわたって維持されることがわかった。

B) 統合シングルセル解析の確立と免疫記憶の制御因子の抽出: 目的 1-A) で分離した血液幹細胞について、シングルセル解析 (遺伝子発現解析のための scRNA-seq、クロマチンアクセシビリティ解析のための scATAC-seq、ヒストン修飾解析のためのマスマイトメトリー) を行った。その

結果、1次刺激後1ヶ月の血液幹細胞でプロモーター領域で H3K4me3 ヒストンマークの残る遺伝子群が合計 770 個あり、そのうちの 31%は LPS と Bac の両方に共通していた。Bac に特異的な遺伝子のうち、H3K4me1 ヒストンマークの残る遺伝子が 60 遺伝子程度観察され、そのうち 30%程度がクロマチンが空いている状態であった。さらに、そのうち幾つかの遺伝子は転写因子であるため、今後はそれらの機能解析を進めていく。

目的 2) 高齢血液幹細胞の免疫能プライミング (2022-2023)

目的 2 はまだ開始してできていない。

本研究で得られる成果は、様々な感染症に対する新たなワクチン戦略、老化に伴い増加する炎症関連疾患の制御と治療、腸内細菌叢の適切な制御による健康維持・疾患予防・治療技術を創出するだけでなく、白血病を含む癌や慢性炎症疾患における幹細胞の機能変容機序の解明やその変容プロセスへの介入による新たな先制医療や抗老化医療の確立に繋がると期待される。