

分化障害型造血幹細胞の増幅様式

小出周平

東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究 幹細胞分子医学分野

【研究の背景】

血球細胞は骨髄中に存在するごく少数の造血幹細胞によって生涯供給される。若齢期の造血幹細胞は多様な造血細胞をバランスよく分化供給するが、加齢期の造血幹細胞は骨髄球系へ分化が偏ることで造血システムの恒常性が低下する。さらに、このような加齢造血幹細胞の分化障害は骨髄異形成症候群をはじめとした造血器腫瘍の温床となるとされる。

【目 的】

これまでに加齢に伴う造血幹細胞の機能変化の詳細を解明する試みは多くの研究者により行われているものの、その増幅様式は未だ明らかではない。本研究ではシングルセル解析技術で得られた若齢から加齢までの造血幹細胞の変遷を明らかにすることで、加齢に伴う分化障害型造血幹細胞の増幅様式を明らかにすることを目的とした。

【方 法】

若齢(8-10週齢)および高齢マウス(18-20ヶ月齢)の造血幹細胞を用いて、single cell RNA-sequence 解析を行い、若齢造血幹細胞から加齢造血幹細胞への変遷を解析した。また、single cell RNA-sequence 解析の結果から、加齢造血幹細胞において顕著に発現亢進する Clusterin (Clu) に着目し、そのレポーターマウスを用いて加齢に伴う Clu 陽性造血幹細胞の増幅過程を検証した。また、加齢 HSC 中における Clu 陽性と Clu 陰性の機能的差異を競合移植から検証した。

【結 果】

若齢および高齢マウスの造血幹細胞を用いた single cell RNA-sequence 解析の結果、加齢造血幹細胞は一部が若齢造血幹細胞と類似した転写プロファイルを有するものの、大部分は若齢型とは異なる遺伝子発現パターンを示すことが明らかとなった。特に、分子シャペロンである Clu の発現が加齢造血幹細胞において顕著に上昇していた。そこで、Clu-GFP レポーターマウスを用いて、加齢造血幹細胞における Clu 陽性と Clu 陰性の細胞の割合および機能的差異を詳細に解析した。その結果、加齢造血幹細胞の約 90% が Clu 陽性であり、移植実験において骨髄球系への分化が優位などの加齢造血幹細胞に特徴的な分化障害を示した。一方、Clu 陰性は、加齢造血幹細胞の約 10% を占め、移植実験において若齢造血幹細胞様に多様な分化能を示すことが明らかとなった。さらに、single cell RNA-sequence における RNA velocity 解析の結果、造血幹細胞は加齢に伴い、Clu 陰性(正常型)から Clu 陽性(分化障害型)へと状態が遷移することが示唆された。

【考 察】

造血幹細胞における Clusterin は、未だ確立していない加齢造血幹細胞における分化障害型造血幹細胞と正常型を分類可能とする新規老化マーカーである。今後、Clu 陽性造血幹細胞に対して直接的に介入する方法は、加齢性造血器腫瘍への新規治療戦略となることが期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

近年、加齢性疾患の多くは、骨髄球系細胞が組織・臓器内において炎症性サイトカインを産生することで癌発症の素因となると報告されている。これら炎症誘導する骨髄球系細胞は、骨髄球系分化を示す Clu 陽性造血幹細胞に由来するものである可能性が高く、Clusterin 研究は造血系以外の多様な臓器への応用が期待される。

【参考・引用文献】

1. de Haan G and Lazare SS. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood*, 2018;131(5):479-487.
2. Carrelha J, Mazzi S, Winroth A, Hagemann-Jensen M, Ziegenhain C, Högstrand K, Seki M, Brennan MS, Lehander M, Wu B, Meng Y, Markljung E, Norfo R, Ishida H, Belander Strålin K, Grasso F, Simoglou Karali C, Aliouat A, Hillen A, Chari E, Siletti K, Thongjuea S, Mead AJ, Linnarsson S, Nerlov C, Sandberg R, Yoshizato T, Woll PS, Jacobsen SEW. Alternative platelet differentiation pathways initiated by nonhierarchically related hematopoietic stem cells. *Nat Immunol*, 2024:1007-1019.
3. Li H, Côté P, Kuoch M, Ezike J, Frenis K, Afanassiev A, Greenstreet L, Tanaka-Yano M, Tarantino G, Zhang S, Whangbo J, Butty VL, Moiso E, Falchetti M, Lu K, Connelly GG, Morris V, Wang D, Chen AF, Bianchi G, Daley GQ, Garg S, Liu D, Chou ST, Regev A, Lummertz da Rocha E, Schiebinger G, Rowe RG. The dynamics of hematopoiesis over the human lifespan. *Nat Methods*. 2024 Online ahead of print.