


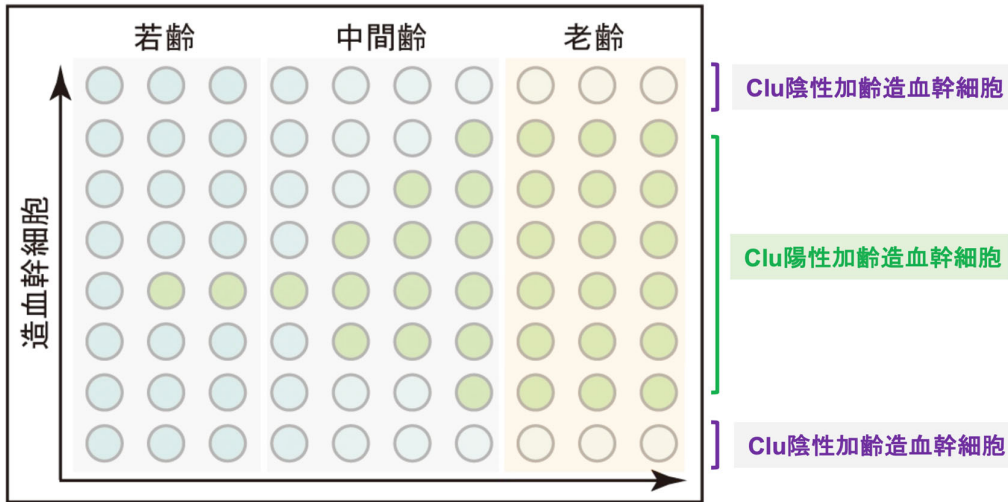
加齢造血幹細胞腫瘍における造血幹細胞エイジングの病因論的意義の解明

	研究代表者	東京大学・医科学研究所・教授 岩間 厚志（いわま あつし）	研究者番号：70244126
	研究課題情報	課題番号：24H00066 キーワード：造血幹細胞、加齢変化、多様性、造血腫瘍、クローン性造血	研究期間：2024年度～2028年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

- ✓ 基盤研究S(R1～R5)「造血幹細胞エイジングを規定するエピジェネティック機構の統合的理解」において、若齢期の多分化能を有する造血幹細胞と加齢に伴い著増する加齢造血幹細胞を明瞭に区別するマーカーを同定し、その発現をモニタリング可能なマウスシステムを構築した（図1）。
- ✓ 本研究においては、このマウスシステムを用いて造血幹細胞の加齢特性を理解したうえで、加齢に伴い著増するクローン性造血（遺伝子変異を獲得した造血幹細胞クローンが徐々に拡大）や加齢造血腫瘍発症の母地となる幹細胞集団を特定し、その細胞・分子生物学的特性を明らかにする。
- ✓ これらの知見を、ヒト加齢造血幹細胞と骨髓異形成症候群幹細胞から得られるデータと比較することにより、加齢造血腫瘍発症における造血幹細胞エイジングの病因論的意義を統合的に理解する。



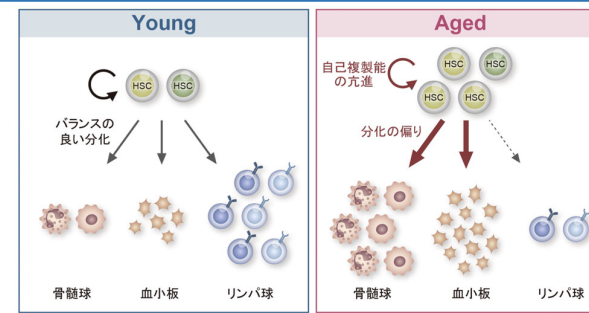
Clu陽性加齢造血幹細胞

骨髓球系細胞への分化指向性  
分化よりも自己複製に偏った特性  
末梢へ分化細胞を供給する能力が低い  
DNA障害の蓄積  
ミトコンドリア機能障害  
炎症シグナルの活性化  
→造血幹細胞の加齢特性を規定

Clu陰性加齢造血幹細胞

バランスの良い分化  
高いリンパ球産生能  
末梢へ分化細胞を供給する能力が高い  
DNA障害の蓄積が軽度  
ミトコンドリア機能が保持されている  
炎症シグナルは抑制されている  
→若い造血幹細胞に近い特性を保持

図1 加齢造血幹細胞の多様性の実態のイメージ図



- ✓ 造血幹細胞の再生能力の低下、割合の増加（絶対数はマウスで増、ヒトは減）
- ✓ 骨髄球/血小板分化への偏り、リンパ球産生低下
- ✓ 貧血
- ✓ 免疫細胞の機能異常（免疫老化）
- ✓ クローン性造血、骨髓球系腫瘍発症リスクの亢進（骨髓異形成症候群、骨髓増殖性腫瘍など）

図2 加齢造血幹細胞の特性変化

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●造血幹細胞の加齢プロセスのモニタリング

Clu陽性造血幹細胞の加齢に伴う増加は、若齢時の少数のClu陽性細胞が増幅するのか、大多数を占めるClu陰性細胞が陽性化するのか(図3)を検証する。

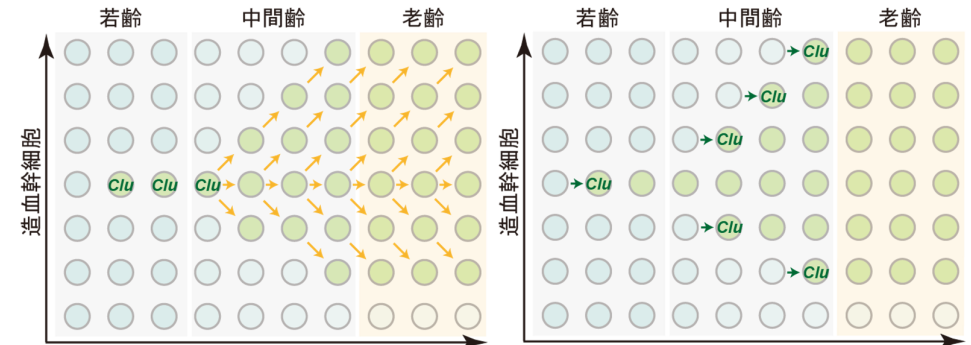


図3 造血幹細胞の加齢プロセスのモデル

●クローン性造血幹細胞腫瘍の発症母地となる加齢造血幹細胞の特定

ドライバー変異 Tet2 遺伝子を欠損するマウスを用いて、Tet2 欠損造血幹細胞のクローン拡大を経時的に観察し、Clu陽性・陰性造血幹細胞のどちらが Tet2 欠損により増幅し腫瘍化するのかが検証する。

●加齢造血幹細胞クローン拡大への介入法の創出

モデルマウスを用いて、加齢マウスにおける Clu 陽性造血幹細胞の除去を試みる（図4）。Clu 陰性造血幹細胞による造血が回復することが期待され、この際、造血システムの若返りとともに、加齢幹細胞クローンの拡大やMDSの発症を阻止しうるのかについて検証する。

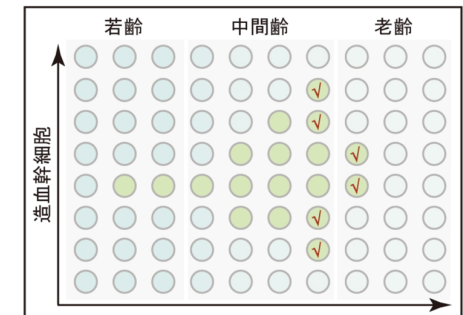


図4 Clu陽性細胞の除去（✓）による加齢造血の若返り