

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	山下 真幸
研究機関名	東京大学
所属部署名	医科学研究所
役職名	助教
研究課題名	T 細胞による造血幹細胞クローンと白血病制御
研究実施期間	2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

研究成果の概要

クローン性造血は体細胞変異を獲得した造血幹細胞によって生じる病態であり、白血病や心血管系イベントの重要なリスク因子として近年注目されている。一般に変異した細胞は主要組織適合性抗原クラス I (MHC クラス I) 上にネオ抗原を提示し、それに特異的に反応する細胞障害性 T 細胞によって排除されるが、一方で造血幹細胞は様々なストレス条件下でも高い生存能力をもった細胞であり、非自己抗原を有する造血幹細胞が MHC クラス I を介した抗原提示および抗原特異的 T 細胞を介して排除されるかは不明であった。そこで、モデル抗原である OVA を全身で発現するマウスを用いて各種造血細胞における MHC クラス I を介した抗原提示能を評価したところ、造血幹細胞が下流の前駆細胞よりも MHC クラス I を介した高い抗原提示能を有することがわかった。さらに、OVA に特異的な OT-I CD8 T 細胞との共培養を用いて解析を行ったところ、造血幹細胞が下流の前駆細胞よりも MHC クラス I を介した高い抗原提示能を有し、T 細胞によって効率よく排除されることを見出した。興味深いことに、主要な炎症性サイトカインである TNF- α の存在下では造血幹細胞が PD-L1 をはじめとする抑制性リガンドを細胞表面に高いレベルで発現し、少なくとも一部にはこの経路を介して抗原特異的 T 細胞による排除を回避できることがわかった。従って、造血幹細胞は MHC クラス I 依存的な抗原提示およびそれを特異的に認識する細胞障害性 T 細胞を介した質的制御機構を備えているが、TNF- α が存在するような炎症環境ではその機構が破綻し、クローン性造血などの病態に寄与する可能性が示唆された。