

2022 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 幹細胞治療研究センター 幹細胞分子医学分野
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	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

クローン性造血は加齢に伴い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 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うるが、ネオ抗原を発現するような「非自己」造血幹細胞でもこの制御機構が働くかは不明であった。そこで、モデル抗原実験系である Act-mOVA マウスおよび OT-I マウスを用いて検証を行ったところ、造血幹細胞が MHC クラス I を介して細胞内抗原を活発に提示する結果、抗原特異的 CD8 T 細胞が直接活性化され、その殺細胞効果によって「非自己」造血幹細胞だけが効率よく排除されること、また TNF- α の存在下では「非自己」造血幹細胞が PD-L1/PD-L2 を細胞表面に高発現することで、細胞障害性 T 細胞による排除を回避できることを前年度までに明らかにしていた。今年度は、このような細胞障害性 T 細胞による「非自己」造血幹細胞の排除機構に加齢が及ぼす影響について、老齢 Act-mOVA マウスおよび老齢 OT-I マウスを用いて検証した。その結果、老齢の造血幹細胞では若齢よりも MHC クラス I 分子の発現がやや低いものの MHC クラス I を介した抗原提示能はむしろ増加し、抗原特異的 CD8 T 細胞の活性化や「非自己」造血幹細胞の排除は若齢と同程度に生じた。さらに、老齢の抗原特異的 CD8 T 細胞は若齢と同様に「非自己」造血幹細胞を効率よく排除した。一方、TNF- α の存在下では老齢の「非自己」造血幹細胞も若齢と同様に細胞障害性 T 細胞による排除を回避できるようになった。従って、細胞障害性 T 細胞を介した造血幹細胞の質的制御機構は、加齢そのものでは失われませんが、加齢に伴う炎症等で TNF- α が増加するとその機構が破綻し、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。