

創発的研究支援事業

終了報告書

研究担当者	山下 真幸
研究機関名	東京大学医科学研究所
所属部署名	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	2021年4月1日～2024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CD8T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、この殺細胞効果は前駆細胞よりも造血幹細胞で特に有効であることが明らかになった。そのメカニズムに迫るため、OVAを発現する造血幹細胞とOT-I CD8 T細胞を共培養し経時的に解析したところ、造血幹細胞はCD8 T細胞より分泌されるTNF- α に応答することで、CD8 T細胞におけるGranzyme Bの発現を誘導し、自身を選択的かつ効率よく除去させることがわかった。一方、培地にTNF- α を予め添加して共培養するとPD-L1/PD-L2の発現上昇を介してOVA陽性造血幹細胞の除去が抑制されたことから、TNF- α 作用のタイミングが細胞障害性T細胞による造血幹細胞除去の成否に重要であると考えられた。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。一方、TNF- α の添加によって老齢の「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、加齢や疾患に伴う炎症等でTNF- α が環境中で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。