

加齢造血幹細胞のATP代謝機構の操作による造血幹細胞若返りの基盤的技術の開発

綿貫慎太郎

国立国際医療研究センター研究所 生体恒常性プロジェクト

【研究の背景】

造血幹細胞(HSC)は全ての血液細胞を産生し、定常状態で細胞周期は静止期にある組織幹細胞である。各種の造血ストレスで HSC は増殖を開始し、血液の恒常性を維持する。しかし、加齢に伴い造血能は低下し、免疫能低下や貧血、顆粒球優位の造血(Myeloid skewing)が顕在化し、造血器腫瘍の発症も増加する。また、HSC は加齢に伴いその数が増加するという特徴がある。近年、この加齢造血の背景で HSC の加齢変化(HSC エイジング)が注目を集めているが、この HSC エイジングの素過程には不明点が多く、その誘導機構の理解と、それに基づいた HSC エイジング予防法や機能回復技術の開発は重要な未解決課題である。このような HSC エイジング研究の中で、HSC の代謝研究が隆盛を迎えている。HSC の自己複製や分化には、解糖系やミトコンドリアの酸化的リン酸化(oxidative phosphorylation; OXPHOS)による適切なアデノシン三リン酸(adenosine triphosphate; ATP)産生が必要である¹⁻³⁾。しかし、現状では HSC エイジングで生じる代謝変化とその誘導メカニズムの知見は断片的で、HSC エイジング研究と代謝研究の融合という新たなアプローチの研究が待望される。

【目 的】

HSC エイジングの代謝プログラミングの実際と誘導メカニズムを明らかにし、さらにその回復法を開発することで、加齢造血変化を予防・改善するための基盤的知見を得ることを目的とする。

【方 法】

細胞内 ATP 濃度をフェルスター蛍光共鳴エネルギー移動 (Förster resonance energy transfer; FRET)の原理で測定可能なバイオセンサーである「GO-ATeam2」のノックインマウスに由来する HSC に対して解糖系や OXPHOS の阻害薬を投与し、その後の ATP 濃度の推移をリアルタイムに測定し、これを若年/加齢 HSC において比較検討する。リアルタイム ATP 解析によって得られた加齢 HSC の代謝学的特徴を人工的に調節し、加齢 HSC の代謝学的若年化および機能回復を図る。

【結 果】

GO-ATeam2 によるリアルタイム ATP 濃度測定技術を用いた検討から、加齢 HSC は解糖系の活性化能力は若年 HSC と比較しても差を認めない一方、ATP 産生経路を解糖系から OXPHOS に柔軟に切り替えられることを同定した。その分子機構として OXPHOS 複合体 II が、代謝ストレスに曝された加齢 HSC で迅速に活性化することを見出した。この機構は若齢 HSC では見られず、加齢 HSC に特異的な代謝頑健性であると考えられた。そこで、HSC の加齢代謝形質の情報に基づいて HSC エイジングを回復する方法論を探索した。加齢 HSC は特に低濃度サイトカインに依存して生存することから、高濃度サイトカインでシグナルを極度に活性化して HSC の加齢形質のリセットを図った。HSC の生存に必須である TPO を高濃度で加齢 HSC に曝露したところ、加齢 HSC の強力な OXPHOS 依存性を改善できた。さらに高濃度 TPO 曝露後の加齢 HSC を致死量放射線照射後のレシピエントに移植し機能アッセイを行うと、①末梢血キメリズムの改善②リンパ球産生能の回復を認め、加齢 HSC の代謝学的/機能的若返りを達成した。

【考 察】

加齢 HSC は移植後生着率の低下に代表されるように造血能が低下するとされている一方で代謝学的には若年 HSC と比較して強力な頑健性を有していた。加齢 HSC は移植のような造血ストレスに対する応答は低下する一方、生理的な加齢の過程ではその絶対数が増加することを鑑みると、ストレスのかからない定常状態に特異的に若年 HSC 以上の生存優位性を有している可能性がある。我々が明らかとした加齢 HSC の代謝学的特徴は、HSC の加齢に伴う絶対数の増加を説明できる可能性がある。

さらに、HSC エイジングにおいては Dnmt3a や Tet2 の変異に代表されるような CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) 変異も濃厚に関与している。これらの変異と HSC の代謝学的エイジングの関連は、今後の重要な課題であると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

再発難治の血液悪性腫瘍の治療において、造血幹細胞移植は強力な選択肢である。しかし、高齢ドナー由来の造血幹細胞は生着率の低下が問題となるため、ドナーの選択においては年齢による制限が障壁となりうる。我々の研究により高齢者ドナーの選択がより容易となれば、血液疾患治療の選択肢の拡大も期待される。

【参考・引用文献】

1. Takubo, Keiyo, et al. "Regulation of the HIF-1 α level is essential for hematopoietic stem cells." *Cell stem cell* 7.3 (2010): 391-402.
2. Takubo, Keiyo, et al. "Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells." *Cell stem cell* 12.1 (2013): 49-61.
3. Watanuki, Shintaro, et al. "ATP turnover and glucose dependency in hematopoietic stem/progenitor cells are increased by proliferation and differentiation." *Biochemical and biophysical research communications* 514.1 (2019): 287-294.