

# 新たな研究基盤の構築に基づく造血老化機構の解明

金山 剛士（東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体防御学分野・准教授）

研究領域「加齢による生体変容の基盤的な理解」  
（研究総括：三浦 正幸、2022年度発足）2期生

**【研究の概要】** 加齢によるリンパ球系細胞産生の低下は造血幹細胞（HSC）におけるリンパ球産生能の低下や胸腺の退縮が原因であると推察されているが、その証明、あるいは誘導機構の解明は十分に為されていない。一方、加齢時には造血前駆細胞の同定に使用されるマーカー分子の発現変動や、若齢期には存在しない細胞の出現、細胞分化経路の変動が起こり、加齢時の造血解析を困難にしている。また、従来のHSC画分は若齢・老齢間で幹細胞性を有した「真のHSC」の含有率が異なり、HSCの内在的な変容解析が難しい。さらに、加齢メカニズムの「証明」を行える実験系も限られている。そこで本研究では、①マーカーのみに依存しないHSCの同定法の確立や、②リンパ球産生能の低下したHSCの識別・除去法の樹立、③独自に発見した細胞分化経路に基づく胸腺退縮機構の新たな仮説の構築により、上記諸問題をクリアし、造血老化を誘導する根本原因の究明を行う（図1）。

## 【提案研究終了時の達成目標】

加齢時の造血変容解析を可能にする研究基盤の構築と、それを用いた造血系の加齢変容機構の解明

## 【提案研究の独創性、新規性・優位性】

現在、マーカー発現で定義されるHSC画分は多分化能や長期骨髄再構築能を有する「真のHSC」を一部しか含まないヘテロな細胞集団であり、その割合は加齢により変化する。また、HSCの薬物排出能を評価する方法は、高純度のHSCを検出できるものの、培養によりHSCの変容を引き起こすリスクがあり普及していない。本研究では申請者の発見に基づいて提案された「機能に基づく新たなHSCの識別法」の樹立を行う。これはマーカー発現のみに基づく従来法より正確なHSCの同定が期待できるうえ、培養を行うことなく簡便に高純度のHSCを識別できるという点で、加齢時の造血解析に適している。また、申請者が提案する胸腺退縮機構の新たな仮説は、独自に発見した新規細胞分化経路に基づいている。さらに、「老化機構の証明を行えるマウス」の樹立を介して、老化の原因となるメカニズムの解明を目指す。

## 【提案研究の挑戦性】

本研究では、従来法と全く異なるHSC同定法の確立や、胸腺退縮に関する新仮説の構築、さらに若齢・老齢間の単純な比較に留まらず加齢メカニズムの「証明」を行える新たな実験モデルの樹立によって、従来困難であった造血加齢変容機構の解明に挑む。

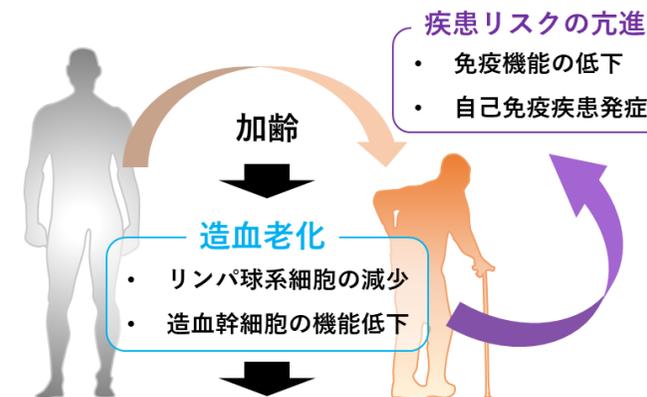
## 【研究の将来展望】

### (1) 学術研究としての、さががけ研究成果の将来展開

本研究で特定する「真のHSC」の加齢変容が実際にリンパ球産生低下などの造血全体の変化を規定する要因であるのか検証を行う。また、ヒトにおける老化HSC同定法、および除去法の確立を行う。さらに、胸腺退縮の生理学的意義や胸腺退縮が他臓器の老化へ及ぼす影響を明らかにする。

### (2) さががけ研究成果と社会との将来の接点（新技術の創出・知的財産権の取得及び活用、又は社会普及・社会受容等）

造血系の加齢変容は免疫機能の低下に直結することから、本研究で造血老化機構が解明された場合、加齢関連疾患の抑制や「造血・免疫系の若返り」を実現する医薬の開発に発展できる可能性がある。血液・免疫老化の克服は健康寿命の延長を促すことで、超高齢化社会における諸問題の解決に貢献し得ると期待される。



### 加齢時の造血変容解析を可能とする研究基盤の構築

- ・ 加齢変容研究に適した造血幹細胞同定法の開発
- ・ 加齢時に駆動される新規血球分化経路の発見
- ・ 加齢メカニズムの「証明」を可能とする実験系の構築

### 造血・免疫系における 加齢変容メカニズムの解明

図1 本研究の概要