

【目的】 血球細胞は骨髄中に存在するごく少数の造血幹細胞（HSC）によって生涯供給される。若齢期の HSC は多様な造血細胞をバランスよく分化供給するが、加齢期の HSC はリンパ球への分化能が低下することで免疫系が減弱し、骨髄球系に分化能が偏ることで造血システムの恒常性が低下する。さらに、このような加齢 HSC の分化指向性は骨髄異形成症候群（MDS : myelodysplastic syndromes）をはじめとした造血器腫瘍の温床となるとされる。これまでに加齢に伴う HSC の機能的な変化の詳細を解明する試みは多くの研究者により行われているものの、その増幅様式は未だ明らかではない。そこで、本研究では若齢と高齢マウスの HSC をシングルセルレベルで比較解析を行うことで、加齢に伴う分化指向型 HSC の増幅様式を明らかにすることを目的とした。

【方法】 若齢（8～10週齢）および高齢（18～20ヶ月齢）マウスから採取したHSCを用いて、single cell RNA-sequence解析を行った。また、single cell RNA-sequence解析結果から加齢HSCにおいて顕著に発現亢進する Clusterin (Clu) に着目し、そのレポーターマウスを用いて加齢HSCにおけるClu陽性とClu陰性の機能的差異を競合移植から検証した。

【結果】 若齢および高齢マウス HSC の single cell RNA-sequence 解析の結果、加齢 HSC は一部若齢 HSC と類似した細胞が含まれるものの、大部分は若齢型と異なる転写発現をすることが明らかとなった。さらに加齢 HSC で顕著な発現変動のあった遺伝子を調べた結果、分子シャペロンである Clu が加齢 HSC において特異的に高発現することが明らかとなった。そこで、Clu-GFP レポーターマウスを導入し、加齢 HSC を Clu 陽性と陰性で比較解析を行った。その結果、加齢 HSC では Clu 陽性型が大半を占めており、その機能はリンパ球産生能が低下するなど幹細胞活性が低下していた。一方、Clu 陰性型は加齢 HSC 中では少数であるものの、若齢 HSC に近い幹細胞活性を示した。以上の結果より、Clu は加齢 HSC を機能的に分類する有望なマーカーであることが明らかとなった。

HSC は加齢に伴い Clu 陽性型が支配的になる

