

2024 年 4 月

<海外文献紹介 2024 年 4 月号>

Depleting myeloid-biased haematopoietic stem cells rejuvenates aged immunity.

Jason B Ross, *et al.*

***Nature* 628:162-170 (2024), DOI: 10.1038/s41586-024-07238-x**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38538791/>

昨今、研究の目覚ましい発展により様々な加齢疾患の分子制御機序が明らかとなり、それらの老化特異的な分子機序を治療標的とした若返りや健康改善に関する研究戦略が続々と報告されており、いつかは不老不死が叶うのではないかと心躍らせています。とはいえ、人類が実際に不老不死や完全な若返りに行き着くのは遥かに先の未来でしょうが、興味深い最先端の研究結果が続々と報告されているのは事実です。

免疫系では加齢に伴いリンパ球形成が減少し、適応免疫の低下が認められます。一方で、炎症や骨髄病変などは増加することは昔から知られています。最近になり、自己複製をする造血幹細胞 (HSC) の性質が加齢に伴い変化し、これらの表現型を誘発している分子機構が解明されてきました。若年期には、リンパ系細胞と骨髄系細胞にバランスよく分化する HSC (bal-HSC) が骨髄系に偏った分化を行う HSC (my-HSC) よりも優勢であるため、適応免疫応答の開始に必要なリンパ球形成が促進される一方で、炎症を促進する骨髄系細胞の産生は制限されます。老齢では my-HSC の割合が増加し、その結果としてリンパ球形成の低下と骨髄系細胞の増加が引き起こされています。本論文では、my-HSC の特異的な抗原を標的とした抗体の投与

により my-HSC を選択的に減少させることで、加齢で崩れたリンパ球形成と骨髄系細胞形成のバランスを可逆的に整えることができ、若齢の免疫パターンに近づけることができると報告しています。

著者らは my-HSC 上の特異的な表面抗原を詳細な実験から同定しました。HSC は (Lin⁻KIT⁺SCA1⁺FLT3⁻CD34⁻CD150⁺) の特徴を有します。本論文では、bal-HSC と比較して my-HSC で CD150 の発現量がより上昇していることを示し、抗体治療の標的として CD150 が有用であることを確かめました。また、bal-HSC と比較して my-HSC で特異的に発現が上昇している他の抗原マーカーの候補として、CD41、CD61、CD62p、NEO1 などが選別されました。抗体とフローサイトメトリーを用いた実験検証では、CD41 は巨核球前駆体 (MkP) で高発現しているものの、CD61、CD62p、NEO1 ではオフターゲットは少なそうであるという結果を得ました。加えて、CD41、CD61、CD62p、NEO1 が成熟造血細胞では発現が低く、他の組織と比較しても造血幹細胞で特異的であることがわかりました。

実際に、12 ヶ月齢のマウスから単離した HSC では、6 ヶ月齢のマウス由来の HSC と比較して CD41、CD61、CD62p、NEO1 の発現が高い my-HSC の割合が増加していました。著者らは、抗体投与により生体から my-HSC を除去可能か調べるため、ラット IgG2b 抗 CD150 抗体を 6~7 ヶ月齢のマウスに投与し、約 1 週間後に骨髄を調べました。興味深いことに、bal-HSC と比較して my-HSC が著しく減少しました。これらの結果は、in vivo での抗体投与により my-HSC を選択的に枯渇させ、全 HSC における bal-HSC の割合を優位にすることができることを示しています。詳細は割愛しますが、抗 CD150 抗体、抗 CD47 抗体、抗 KIT 抗体を組み合わせることで、より効果的に my-HSC を特異的に枯渇させることができることを見出しました。他にも、抗 CD62p 抗体、抗 CD47 抗体、抗 KIT 抗体の組み合わせや、抗

NEO1 抗体、抗 CD47 抗体、抗 KIT 抗体を組み合わせも有効であることを実験的に示しました。老齢マウスに抗体投与を行うと、短期的な約 1 週間後から数ヶ月後の長期に至るまで my-HSC 枯渇の持続が認められました。また抗体投与群では、8 週目にはリンパ球前駆細胞、ナイーブ T 細胞、ナイーブ B 細胞が増加し、リンパ球の加齢関連の免疫低下が改善されました。加えて、若齢マウスと比較して、高齢マウスでは IL-1 α や CXCL などの炎症促進因子が増加しますが、抗体投与を行った老齢マウスではこれらの炎症促進因子が有意に減少していました。加えて、抗体治療を施したドナー老齢マウスから調製した HSC を別のレシピエント老齢マウスに移植しても、同様の免疫改善効果が認められることを報告しています。

次に、NEO1 抗体投与で my-HSC を枯渇させた老齢マウスに生弱毒化したフレンドレトロウイルス (FV) ワクチンを静脈内に投与して 10~14 日後に免疫力を調べたところ、非投与の老齢マウスと比較して、脾臓でウイルス特異的に応答する CD8+T 細胞が増加しており、ワクチン接種に対する一次反応が改善されていました。加えて、老齢マウスに抗 NEO1 抗体投与をしてから 8 週間後にワクチン接種し、さらに接種から 6 週間後に病原性 FV を感染させたところ、一次反応と同様に免疫応答が改善されていました。

最後に著者らは、ヒトでも加齢や加齢性疾患に伴い my-HSC の割合が増加していることを確認しました。加えて、ヒトの my-HSC でも CD150、CD62p、NEO1 などが高発現していることを報告し、将来的な臨床応用への可能性を示唆して締め括っています。

個人的には、将来的な臨床応用に際して、若者の造血幹細胞を高齢者に移植するのが最良の方法なのでしょうが、抗体治療を施した高齢者由来の造血幹細胞の移植によっても別の高齢者の延命ができるというのは興味深いと感じました。

ご興味がありましたら、是非ご一読願いたいと思います。
(文責: 橋本理尋)