



# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

2025  
JUN  
特別号

## 老化造血幹細胞のシングルセル解析による老化とミトコンドリアの関係の解明

自治医科大学 分子病態治療研究センター 心血管・遺伝学研究部 松村 貴由 教授、シンガポール国立大学 戸谷 治仁 博士、須田 年生 教授らの国際共同研究グループは、老化造血幹細胞のミトコンドリア量に着目し、シングルセル解析によって造血幹細胞老化とミトコンドリアの関係の一端を明らかにすることに成功しました。今回、その研究成果が「Nature Aging」誌に 2025 年 3 月 6 日付けで公開されましたので、松村教授に研究の背景と詳細について伺いました。

論文名：Mitochondria-enriched hematopoietic stem cells exhibit elevated self-renewal capabilities, thriving within the context of aged bone marrow

著者名：Haruhito Totani<sup>#</sup>, Takayoshi Matsumura<sup>#\*</sup>(<sup>#</sup>equally contributed, <sup>\*</sup>corresponding author), Rui Yokomori, Terumasa Umemoto, Yuji Takihara, Chong Yang, Lee Hui Chua, Atsushi Watanabe, Takaomi Sanda, Toshio Suda<sup>\*</sup>

掲載誌：Nat Aging 2025 Mar 6. doi: 10.1038/s43587-025-00828-y. Online ahead of print.

### Q1. 今回の研究のきっかけを教えてください。

造血幹細胞は主に骨の中（骨髄）にあり、自己複製能力を持つと同時に、血液中の全ての細胞（赤血球、白血球、血小板など）を作り出すことができる細胞です。

造血幹細胞は骨髄の中でも特に低酸素の環境に存在し、ミトコンドリアを使った酸化的リン酸化によるエネルギー(ATP)産生を利用しづらい状況にあります。また、細胞内の活性酸素種の産生を抑えるためには酸化的リン酸化を利用しない方がいいため、造血幹細胞のミトコンドリア量は分化した血液細胞より少ない、と長く考えられていました。実際、ミトコンドリアを染色する試薬で造血幹細胞を普通に染めてみると、造血幹細胞のミトコンドリア量は分化した細胞より少ないように見えます。

しかし、これは造血幹細胞が毒物（この場合、ミトコンドリアを染色する試薬）の排出能が高いために染まりが悪いだけだったことが今ではわかっています。2017 年に、造血幹細胞は分化した細胞よりミトコンドリアを多く含むことが報告されました(Cell Stem Cell 2017, 21, 725-9)。我々のグループもその後検討を重ね、若年マウスの造血幹細胞については、ミトコンドリアを多く保有する造血幹細胞の方がその機能が低いことを報告しました(Blood Adv 2019, 3, 2323-2327)。

一方で、老化により造血幹細胞のミトコンドリア量が増加することもわかっていました。普通に考えれば、造血幹細胞が老化とともにミトコンドリア量が増え、どんどん元気になる、というのはおかしい話です。わかりやすく言えば、若いうちはミトコンドリア量が多い造血幹細胞の方が元気だけれど、老化したらミトコンドリア量が多い造血幹細胞と、少ない細胞とどっちが元気なんだろう、といった小さな疑問から始まった研究です。

### Q2. 今回の研究成果を教えてください。

ミトコンドリア量を定量的に評価するため、ミトコンドリア特異的に Dendra2 緑色蛍光タンパク質を発現する mito-Dendra2 マウスを用いて、若年および老化マウス由来の造血幹細胞を比較しました。細胞内小器官の恒常性維持機構であるオートファジー・マイトファジーの活性は老化造血幹細胞で低下しており、ミトコンドリアの分解機構の機能不全が老化造血幹細胞のミト

コンドリア蓄積の一因である可能性が考えられました。これだけから判断すると、老化造血幹細胞は不要なミトコンドリアを蓄積しているだけなので、ミトコンドリア量が少ない老化造血幹細胞の方が健康そうに思えます。しかし、老化造血幹細胞の中で、ミトコンドリア量が多いものと少ないものを比較すると、ミトコンドリア量の多い造血幹細胞の方が高い自己複製能を保持していることがわかりました。わかりやすく言うと、老化した個体においてもやはりミトコンドリア量が多い造血幹細胞の方が元気ということになります。

さらにシングルセル解析を含むいろいろな解析を進めると、ミトコンドリア量の多い老化造血幹細胞はミトコンドリア量の少ない老化造血幹細胞より ATP 産生能が高い一方でミトコンドリア膜電位は低く制御されており、活性酸素種の過度な蓄積も認められませんでした。ミトコンドリア量の多い老化造血幹細胞はミトコンドリア融合を介した構造的リモデリングを通じてミトコンドリア機能の健全性を維持しつつ、過度なミトコンドリア依存による酸化ストレスの増加を回避している可能性が考えられました。

最後に、ミトコンドリア量の多い老化造血幹細胞に特徴的な表面マーカーを探索し、GPR183 という蛋白が有力なマーカーとなることを示しました。GPR183 は、コレステロール代謝産物である  $7\alpha,25$ -ヒドロキシコレステロールの受容体です。老化マウスにおいては特に長期造血幹細胞と呼ばれる分画で発現が高く、GPR183 の発現が高い老化造血幹細胞はミトコンドリア量も多いこと、また、骨髓移植実験において、GPR183 を発現していない造血幹細胞と比較して骨髓再構成能が有意に高く、GPR183 は老化造血幹細胞の中でも自己複製能の高い集団を濃縮するのに適したマーカーの一つである可能性が示されました。

### Q3. 今後の老化研究の展望を教えてください。

私は 2014 年から 2020 年までの 7 年間、シンガポール国立大学に勤めていました。シンガポールも少子高齢化が急激に進んでおり、知り合いの研究者は、高齢化社会は日本がトップランナーだけど、そのうちシンガポールが追い抜くよ、と言っていました。

シンガポールで働いていて感じたのは、女性研究者がとても多いということでした。2 つ理由があって、一つは男性に 2 年間の兵役義務があること。同じ能力であれば女性の方が 2 年早く出世します。もう一つは、住込みメイドや保母の存在です。知り合いのマレーシア人研究者は保母を雇って出産 2 か月で仕事に復帰しました。住み込みの外国人メイドを雇う家庭も多く、私が住んでいた職員宿舎もメイド用の部屋、トイレ、シャワーがあらかじめベランダにありました。このように女性が仕事と育児を両立しやすい環境を整えているにも関わらず、シンガポールの合計特殊出生率は過去数十年にわたって減少し、2023 年についに 0.97 と 1 を下回ったそうです。日本の政府が多少、子育てしやすい環境づくり、と頑張ってみたところで、少子高齢化の波は止められないと感じざるを得ません。日本やシンガポールのような先進国では少子高齢化に対応すべく、高齢者が健康に暮らせる社会をどのように構築していくか、真剣に考えるべき時期に来ていると思います。そのような観点から、今後も先進国における老化の研究は最優先課題の一つとして進んでいくでしょう。

本研究では、老化造血幹細胞のうち、機能が比較的保たれているものと、機能が低下しているものを選別する、というところが主な成果でした。今後は、機能が低下している細胞を除去する、あるいは、機能が低下しているものを再度若返らせる、といった方向の研究が進んでいくことが期待されます。

【発行】

自治医科大学地域医療オープン・ラボ