

【目的】造血組織における老化は、貧血、免疫系の異常、クローン性造血及び造血器腫瘍の発症など、その影響は全身に波及する。そのため、造血組織の老化メカニズムの解明は個体老化の理解と介入を考える上で重要である。造血老化の重要な原因の一つとして、造血幹細胞の加齢性変化が挙げられる。造血幹細胞は自己複製能と分化多能性を併せ持ち、血液恒常性の維持および造血再生を担うが、加齢とともに自己複製の亢進、骨髓球系優位な分化など、造血幹細胞レベルでの変化が起きる。一方、造血幹細胞の機能は骨髓微小環境（ニッチ）に依存しているが、加齢に伴い骨髓内で慢性炎症が生じ、ニッチによる造血幹細胞支持能が変化する。造血幹細胞を取り巻くこれらの内因性・外因性変化の結果、老齢マウスでは造血幹細胞の数は増加するが、個々の造血幹細胞の再生能は低下する。しかしながら、造血幹細胞の加齢性変化の原因についてはまだ不明な点が多く、造血組織の「若返り」の方法も開発されていない。近年、慢性炎症の重要な発生源として、ダメージ関連分子パターン（DAMP）の放出を担うネクロプトーシスの関与が指摘されている。そこで筆者らは、ネクロプトーシスの実行因子である MLKL に着目し、*Mkl* ノックアウト（*Mkl*^{-/-}）マウスを用いて、炎症や造血老化モデルにおける MLKL の活性化が造血幹細胞の表現系に及ぼす影響を解析した。

【方法】野生型および *Mkl*^{-/-} マウスに炎症リガンド（poly I:C、LPS、TNF- α ）を投与し、翌日に造血幹細胞をフローサイトメトリーで回収した。定量 PCR や Western blotting によって MLKL の発現量を評価するとともに、*in vitro* 増殖アッセイによって造血幹細胞の増殖能を評価した。また、野生型および *Mkl*^{-/-} マウスに 5-FU を投与することによって造血老化モデルを作製し、フローサイトメトリーによる造血解析および競合的移植を用いた造血幹細胞の機能解析を行った。

【結果】MLKL は造血幹細胞を含む未分化な造血細胞において選択的に発現しており、造血幹細胞の MLKL は poly I:C 投与によって活性化することが明らかになった。*Mkl*^{-/-} マウスを用いた検証の結果、poly I:C 刺激後に認められる造血幹細胞の機能低下は主に造血細胞の MLKL を介して誘導されることがわかり、MLKL の cell intrinsic な作用が機能抑制の主体であると考えられた。また、*Mkl*^{-/-} マウスを用いて造血老化モデルを作製すると、野生型でみられるような見かけの造血幹細胞数の増加や移植後の生着能低下、ミエロイド優位な分化といった造血幹細胞の老化様表現系が有意に抑制されることがわかった。これらの結果により、造血細胞における MLKL の活性化が造血幹細胞の老化様表現系の少なくとも一部を担う可能性が示唆され、MLKL の活性化を抑制するアプローチが造血老化の若返りに有効である可能性が示唆された。

MLKL は炎症により活性化し、造血幹細胞の加齢性変化を促進すると考えられる

