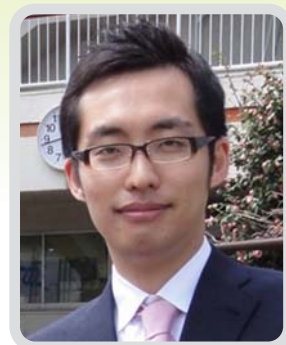


骨髄ニッチの造血幹細胞を 老化から守る低酸素応答システム

慶應義塾大学 医学部 専任講師

田久保 圭誉



研究の背景

哺乳類の骨髄の中にある造血幹細胞は各種の血液細胞を作る能力を持っており、一生の間、血液細胞を作り続けます。造血幹細胞は骨髄の中にある特別な環境「ニッチ」によって勝手に分裂しないように静止状態で維持され、必要に応じて自分自身を複製する能力(自己複製能)と、老化して機能を失わないための仕組みを持っていると考えられていますが、その詳細なメカニズムには不明な点が多くあります。

研究の成果

私たちは哺乳類の成体で造血幹細胞が存在する骨髄の酸素分圧に着目して、細胞の酸素センサーである低酸素誘導性転写因子(hypoxia-inducible factor-1 α ; HIF-1 α)量の適切な調節と、それによる細胞内エネルギー産生の最適化が幹細胞維持に重要であることを見出してきました。肺から取り込まれた酸素は赤血球に乗って全身へと運ばれますが、全身の組織のなかには大気中に比べるとはるかに少ない酸素しか存在しない環境もあります。その一つが骨髄ニッチです。HIF-1 α は、大気中の21%酸素下ではE3ユビキチンリガーゼVHLに認識され、ユビキチンプロテアソームシステムによって壊されてしまいます。一方、低酸素環境ではタンパク質として安定化して、細胞が低酸素環境に適応するために必要ないろいろな遺伝子の発現を活性化します。HIF-1 α やVHLのノックアウトマウスの解析から、HIF-1 α 量を適量に保つことが骨髄ニッチで造血幹細胞を静止状態にキープし、老化させないために必須であることを見出しました。さらに、HIF-1 α は解糖系からミトコンドリアの代謝経路への代謝産物の流入をつかさどるピルビン酸脱水素酵素(pyruvate dehydrogenase; PDH)の働きを調節して造血

幹細胞を老化から守っていることを見つけました。PDHはPDHリン酸化酵素(PDH kinase; Pdk)によってリン酸化されることで抑制されます。私たちの解析から、造血幹細胞で複数あるPdkのなかでもPdk2とPdk4という遺伝子がHIF-1 α によって活性化され、活性酸素を作らずにすむ解糖系によってATPを作り出していることを見出しました。さらに、Pdkの働きを模倣する薬剤で造血幹細胞を処理することで、体外で幹細胞を老化させずに維持できることを発見しました。

今後の展望

HIF-1 α やPdkの機能を模倣してエネルギー代謝を調節する薬剤は新たな造血幹細胞を増殖させるためのツールとなる可能性を秘めています。さらに、iPS細胞などの多能性幹細胞から造血幹細胞を作成する際に、試験管内でできた造血幹細胞を維持するための技術ともなりえます。他の臓器の幹細胞やがん幹細胞も解糖系を活性化していることが明らかになりつつありますので、エネルギー代謝の調節を標的とした細胞ソースの人工的制御や新しいがん治療の開発の礎となる知見であると考えています。

関連する科研究費

- 平成21-22年度 若手研究(B)「HIF-1/VHL制御系による造血幹細胞維持機構の解明と幹細胞増幅」
- 平成23-24年度 新学術領域研究(研究領域提案型)「低酸素適応システムによる巨核球への分化・成熟過程の解析」
- 平成23-26年度 若手研究(A)「Phd/VHL/HIF-1制御系を介した白血病幹細胞の代謝特性解明と標的療法開発」

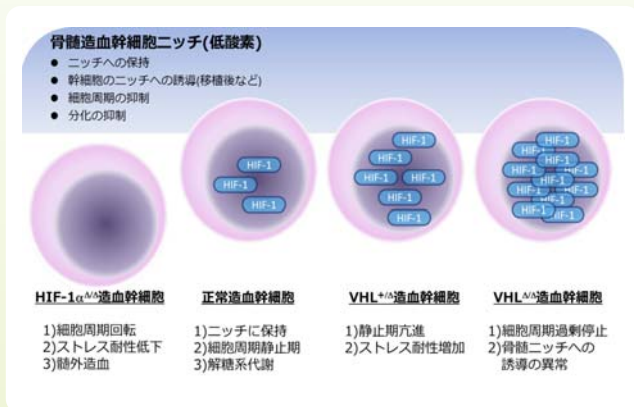


図1 HIF-1 α 量による造血幹細胞維持
HIF-1 α やVHLを欠損した造血幹細胞は細胞周期の静止状態や代謝機能に変化が見られる。

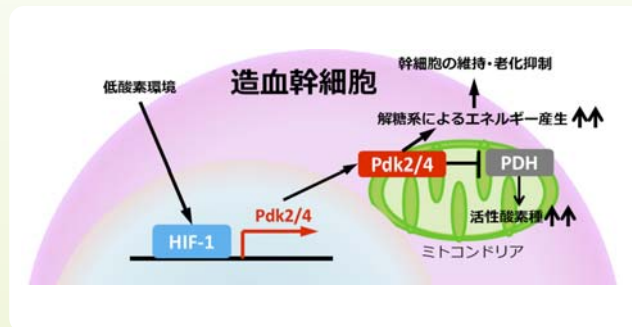


図2 造血幹細胞の代謝制御
酸素が少ない環境は、造血幹細胞で転写因子HIF-1 α を活性化し、Pdk2とPdk4の産生を高める。これらはミトコンドリアのPDHを抑制し、老化につながる活性酸素種の産生を低下させる。一方、酸素を必要としない解糖系によるエネルギー産生を高めて幹細胞を維持し、老化させないようにする。