

造血幹細胞の冬眠とそれを支える機構の解明

東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 教授
中内啓光



研究の背景

血液中には赤血球や好中球、リンパ球等の血液細胞が存在します。しかし、どの血液細胞も寿命が短いため、常に供給し続けなければなりません。血液細胞を作り出す源になる細胞が造血幹細胞と呼ばれる細胞です。しかし、様々な血液細胞へ分化していく細胞は、造血幹細胞が産生した血液前駆細胞が主で、ほとんどの造血幹細胞は細胞分裂をしません。造血幹細胞は、冬眠様状態で骨髄ニッチと呼ばれる場所でひそかに生き続けています。しかし、これまで骨髄中でのニッチの場所や、ニッチがどのようなメカニズムで造血幹細胞を冬眠様状態にしているのか、ほとんど分かってはいませんでした。

研究の成果

そこで、我々は骨髄ニッチには造血幹細胞の細胞周期を止める働きがあるという仮説を立て、造血幹細胞の細胞分裂を抑制する分子をスクリーニングしました。その結果、サイトカインの一種であるTGF-βが造血幹細胞の分裂を抑制することを見付けました。詳細な免疫染色の解析から、骨髄中で活性型のTGF-βを発現している細胞は極めて僅かにしか存在しないこと、しかも、TGF-βが貯まる場所は血管細胞ではなく、血管と並行（並走）して局在する神経系の細胞であることが確認されました（図1）。さらに詳しい解析から、この神経細胞はグリア細胞の一種である非ミエリン（髄）鞘シュワン細胞（non-myelinating Schwann細胞）であることが明らかとなりました。さらに、臓器の組織切片画像を、造血幹細胞が組織中のどの場所に存在するかを確認するため、最新鋭の画像解析装置の一種である「ArrayScan（アレイスキャン）」という機器を導入し、高速かつ客観的に解析しました。その結果、多くの造血幹細胞が、活性型TGF-βを発現しているグリア細胞に寄り添って存在していることが確認できま

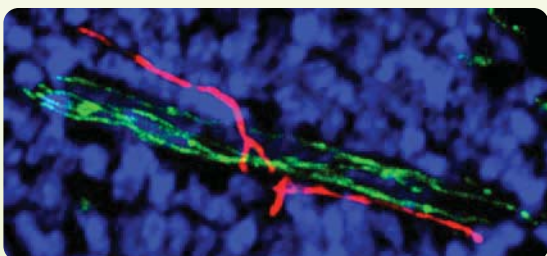


図1 骨髄内で血管と並走する神経系細胞。活性型TGF-βは赤、血管は緑、そして細胞の核は青に染まっています。

した。実際、骨髄に入り込む神経を切断してみたところ、造血幹細胞の数が大きく減少し、切断後は多くの造血幹細胞が冬眠から目覚めて分裂をしていることも確認されました。

以上の結果から、我々は造血幹細胞の冬眠様状態維持に必要な骨髄ニッチ構成細胞として、神経系細胞の一種であるグリア細胞が関与していることを明らかにしました（図2）。

今後の展望

最近の研究によれば、造血幹細胞だけでなく白血病幹細胞も造血幹細胞ニッチで冬眠様状態になることが知られています。こうした白血病幹細胞は、化学療法に抵抗性を示して再発の原因になっていると考えられていることから、医学的にも極めて重要な知見といえます。今回の研究から骨髄中のニッチに神経細胞が関与していることが初めて明らかとなり、将来、白血病の再発や原因不明の貧血等に対する全く新しい形の治療法開発に結びつくことが期待されます。

関連する科研費

平成19-20年度 基盤研究 (A) 「造血幹細胞の冬眠を規定するニッチシグナルの同定」

平成21-23年度 基盤研究 (A) 「造血幹細胞の冬眠とそれを支える機構の解明」

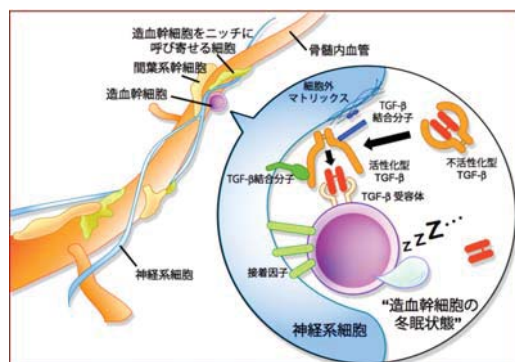


図2 造血幹細胞は、骨髄中の神経系細胞との接触で生じる活性型TGF-βの影響を受けて冬眠様状態にあります。数週間から数ヶ月に一度、冬眠から覚めて細胞分裂し、血液前駆細胞を供給することによって種々の血液細胞を生産していると考えられます。(Yamazaki et al. Cell. 2011より改変)

(記事制作協力:日本科学未来館科学コミュニケーター 水野 壮)