



## 造血応答を介した生体ストレス順応機構の解明

研究者所属・職名 : 難治疾患研究所  
生体防御学分野・助教

ふりがな かなやま まさし

氏名 : 金山 剛士

主な採択課題 :

- [基盤研究 \(B\) 「造血制御による疾患治療を目指した感染特異的造血機構の解明」 \(2019-2021\)](#)
- [挑戦的研究 \(萌芽\) 「B細胞による骨髄恒常性維持機構の解明」 \(2020-2021\)](#)

分野 : 免疫学、血液学

キーワード : 感染症、炎症、造血、自然免疫、生体ストレス

### 課題

- なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

造血は赤血球や免疫細胞などの血液細胞を産生する機構であり、個体の生存や恒常性維持に重要な役割を果たしている。炎症や感染症といった生体ストレスは、造血系で作られる細胞の種類や量を大きく変化させ、病原体からの生体防御や炎症の強度に大きく影響を与える。そのため、生体ストレス下でどのような造血応答が誘導され、どのように造血系の恒常性が維持されているのか研究することは、様々な病気の理解や治療法の開発に役立つと考えられる。

- 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

造血系は造血幹細胞や様々な造血前駆細胞で構成されている。これらの細胞には色も名札もついていないため、各造血前駆細胞は、その細胞が持っている血液細胞への分化能力と細胞表面に発現する「マーカー」と呼ばれる特徴的な分子の発現パターンに基づいて識別されている。しかしながら感染症や炎症では、特別な刺激が細胞に加わることで、マーカーの発現分布が変化してしまい、細胞の種類を見分けられなくなるという問題があった (図1)。これは生体ストレス下での造血研究を妨げる重大な要因であった。そこで、従来使用されていたマーカーに代わり、独自に同定した「感染症や炎症でも発現変化が少ない新たなマーカー」を用いることで、生体ストレス下での解析を可能にした。

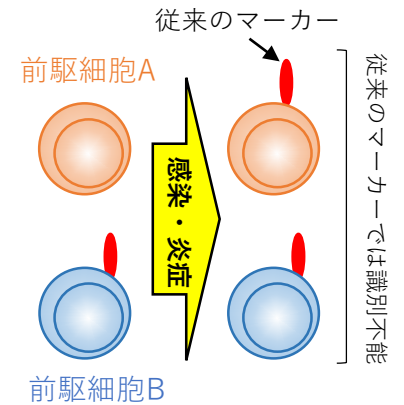


図1 生体ストレスによる造血前駆細胞マーカーの発現変化

## 造血応答を介した生体ストレス順応機構の解明

### 研究成果

#### ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

まず、従来造血研究で使用されてきたマーカーに代わる新たなマーカーを見つけるために、造血前駆細胞に発現する180個の細胞表面分子を網羅的に調べ、感染や炎症でも発現が変わらないマーカーの候補としてCD86という名前の分子を同定した。CD86を発現する造血前駆細胞の分化能解析や他のマーカーの発現解析、CD86を発現しない造血前駆細胞を生体内で追跡できる特殊なマウスや実験系を用いた解析などから、CD86が生体ストレス下の造血解析に有用なマーカーであることを証明した。次に、CD86を基準とした解析方法を用いて、細菌感染による敗血症が造血にどのような影響を与えるかマウスモデルを用いて検討したところ、従来の解析方法では失われるとされていた造血幹細胞の機能が正常に維持されていることが明らかとなった。また同様に、従来の解析方法では低下するとされていた赤血球の産生が、敗血症誘導直後では逆に増加していることを発見した(図2)<sup>1)</sup>。興味深いことに、敗血症の誘導によって増加した赤血球は、細胞死や溶血(赤血球の破壊)に対して抵抗性を持っていることが分かった。感染症や炎症では赤血球の破壊や貧血が引き起こされることが知られており、今回発見した「敗血症で増加する特別な赤血球」は、そのようなストレスに抵抗することで、生体の恒常性維持に寄与しているのではないかと考えられた<sup>1) 2)</sup>。



図2 骨髄の赤血球溶解液の上清  
左：正常な骨髄  
右：敗血症誘導後15時間

- 1) Kanayama *et al. Blood* (2020)
- 2) Kanayama *et al.* 第48回日本免疫学会学術集会

### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

今後、これまでの研究で確立したCD86をマーカーとして用いる新たな解析方法によって、さらに広範に生体ストレスに対する造血応答を研究する予定である。また、病原体に対する過剰な炎症反応に対して、造血器官の機能が損なわれないようにするための恒常性維持機構について研究を進めている。将来的に疾患の原因となるような造血応答を特定することで、造血制御による疾患治療法の開発に繋がると期待できる(図3)。



図3 造血制御による疾患コントロール