

Title	分子時計による造血幹細胞制御とその破綻による白血病発症の研究
Author(s)	千葉, 滋
Citation	癌と人. 36 P.53-P.54
Issue Date	2009-05-11
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23562
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

分子時計による造血幹細胞制御と その破綻による白血病発症の研究

千葉 滋*

本助成金を使用して白血病の研究ができたことにつきまして、まずは御礼申し上げます。また、助成が決定したのは東京大学医学部無菌治療部在籍中でしたが、助成期間中に末記の通り異動しましたので、申し添えます。

生物において時計という概念が広く知られています。これは24時間周期を刻む circadian clock と呼ばれるシステムで、これを司る分子機構については広く研究が進んでいます。一方、短時間の周期性細胞活動の基盤となる分子機構についても、ある程度知られるようになってきました。この代表的なものは segmentation clock と呼ばれる分子時計です。Segmentation とは、個体が発生する際に「体節」と呼ばれる構造（背骨のある動物では、背骨の単位）を作りながら発生が進む過程のことで、日本語では体節形成と訳されています。Segmentation はハエのような下等動物からヒトに至るまで共通にみられます。Segmentation の過程では、関連する分子が細胞の中で周期的に増減を繰り返し（マウスでは2時間周期）、細胞の活動がそれに同調して変動することにより、体節が周期的な時間経過で形成されていきます。この segmentation clock 分子としてもっともよく解析されているのが、Hes と呼ばれる一群の分子です。Hes は helix-loop-helix と呼ばれる構造をもつ蛋白質（転写因子）です。最近になり、segmentation の過程だけでなく、マウスの発生過程で中枢神経細胞が形成されていく際にも、Hes 分子の周期的変動（oscillation と呼ばれています）が必須であることが示されました。

一方私たちは、これまでの研究で Hes 分子

が造血において重要な役割を担っていることを見いだしてきました。そこで、Hes 分子の周期的な変動が存在するのは何も segmentation や中枢神経細胞の形成だけでなく、他の細胞系統とくに造血細胞でもあり得るのではないかと考えました。

機能をもつ血液細胞（血球）のほとんどはもはや増殖できず、機能を果たして死んでいく運命にあります。一方骨髄には、造血幹細胞と呼ばれる全ての血球を作り自分自身は生涯維持される、造血のもとになる細胞が存在します。造血幹細胞は、さまざまな、しかも極めて多数の「造血前駆細胞」（造血の中間段階の細胞）を生み、造血前駆細胞は「分化」を遂げながら日々おびただしい数の血球を産生しつつ、日～月の単位で消滅していきます。造血幹細胞は、他の個体に移植することによって移植された個体で造血機能を保つことができます。これに対し、前駆細胞は比較的分化過程の前期にある細胞でさえも、移植した個体内で造血を維持することはできません。このような細胞は、半固形培地で培養するとコロニーと呼ばれる多数の細胞からなる集塊を作りますが、集塊を作る細胞自身はすでに分化が進み増殖能力がなくなっているため、もう一度集めて半固形培地に蒔いてもコロニーを形成できません。

ところが、分化過程の前期にある造血前駆細胞に外来性に Hes 分子を発現させると、前駆細胞の分化が停止し、反対に無限の増殖能を示すようになりました（不死化）。造血前駆細胞が不死化することは、白血病発症にとって非常に重要な過程であると考えられます。したがって、外来性 Hes 分子発現による不死化機構の

解明は、白血病発症機構の理解につながるものと期待されます。事実、今回のわれわれの研究では、外来性Hes分子を発現させることにより、本来白血病を発症しない条件で造血前駆細胞を白血病化させることが証明できました。

外来性にHes分子を発現させた場合には、外来性Hes分子の量が周期的に変動しないばかりか、内在性のHes分子が生理的にoscillationしていたとしてもその周期を止めてしまいます。造血前駆細胞の不老化は、Hes分子のoscillationが停止し、細胞の中に一定量が存在し続けることによって起こったのではな

いか。このことを証明するため、Hes分子のoscillationを細胞の中で可視化するシステムを構築中です。

研究途中で異動になったこともあり、仮説を科学的に確実に証明するという目標達成には至っていませんが、本テーマの研究は筑波大学で継続しており、近々より明らかな成果を報告する機会をもちたいと願っています。

* 東京大学医学部附属病院無菌治療部 [現・筑波大学大学院人間総合科学研究科 (臨床医学系) 血液内科]
平成 19 年度一般学術研究助成金交付者