



| | |
|--------------|---|
| Title | 骨髓異形成症候群における造血支持細胞の異常および病態解明 |
| Author(s) | 小原, 直 |
| Citation | 癌と人. 2014, 41, p. 41-42 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/36348 |
| rights | |
| Note | |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

骨髓異形成症候群における造血支持細胞の異常および病態解明

小 原 直*

【はじめに】

造血器腫瘍の中で、骨髓異形成症候群は造血幹細胞移植以外に有効な治療法がなく、最も治療困難な疾患の一つです。その病態は不明な点が多く、長期にわたって血小板や赤血球などの輸血が必要になる場合や急性白血病に移行する場合があり、特定の遺伝子異常はいまだ不明です。長期に輸血依存になる場合には患者さんのADLや医療費に多大な負担となり、社会的にも影響が大きい疾患です。また、急性白血病に移行した場合には通常の化学療法の反応性は極めて不良であり、病態解明および治療法の開発が特に望まれています。骨髓異形成症候群は正常造血が障害され、すべての血球が減少する汎血球減少および造血細胞の異常クローンの増殖が臨床的な病態の中心とされ、正常造血障害の機序として、以前から造血支持細胞の異常、造血環境異常が指摘されてきましたが、実態は不明のままであります。一方で、造血幹細胞が自己複製・分化を行うためには骨髓ストローマ細胞との相互作用が重要であることがすでに分かっています。骨髓ストローマ細胞は骨芽細胞や血管内皮細胞など多くの細胞によって構成されるとさ

れ、造血幹細胞との間には多くの分子間相互作用が存在していると考えられていますがいまだによくわかっていない。そのなかで、Notchリガンド-Notch受容体間の相互作用は造血幹細胞-ストローマ細胞の相互作用の一つとして注目されてきました。すなわち、造血幹細胞はNotch受容体を発現しており、ストローマ細胞はリガンドを発現しています。最近、神経幹細胞マーカー Nestin を発現し、神経外胚葉関連と考えられる細胞が造血支持細胞の一つとして骨髓内に存在していることが報告されました。この Nestin 陽性細胞が造血幹細胞にとって重要な微小環境細胞であり、また異常クローンの増殖に大きな影響を及ぼしている可能性が示されています (Nature 466:829-34, 2010)。つまり、骨髓異形成症候群の病態の一つに Nestin 陽性細胞をはじめとしたストローマ細胞の異常がかかわっている可能性があるのです。

【ヒト骨髓における Nestin 陽性細胞の分布】

骨髓疾患が疑われましたが、最終的に正常と考えられたヒト骨髓検体を Nestin 抗体で免疫染色およびフローサイトメトリーを行い、ヒ

トでも Nestin 陽性細胞がわずかに存在することを確かめました。また骨髄異形成症候群患者さんにおいて、同様に解析を行ったところ、Nestin 陽性細胞がきわめて増加している患者群があることを発見しました。現在はこれらの患者さんの骨髄で本当に Nestin 陽性細胞が増加しているかどうか、患者さんの中での共通点は何か、解析作業を精力的に行ってています。

【Nestin-Cre・RBP-J κ flox/flox マウスの解析】

今までに神経系細胞には Notch シグナルが必須であることが報告されています。そこで、骨髄中の Nestin 陽性細胞において Notch の下流シグナルである RBP-J シグナルをノックアウトし、造血における Nestin 陽性細胞の機能解析を試みました。遺 Nestin-Cre マウスおよび RBP-J κ flox/flox マウスを交配し、解析に着手しました。Nestin-Cre・RBP-J κ flox/flox マウスは胎生後期に致死となるために胎児の造血について解析を行ったところ、高度な貧血になることを見いだしました。この貧血は造血サイトカインの産生不足と血球分化の異常が原因であることも推測されており、現在解析を進めているところです。

【Nestin-CreERT2・RBP-J κ flox/flox マウス骨髄の解析】

Nestin-Cre・RBP-J κ flox/flox マウスは胎生致死となるために成体における造血の解析ができません。骨髄異形成症候群は高齢者に多い疾患でありますから、成体マウスの Nestin 陽性細胞における RBP-J ノックアウトマウスの解析を試みました。Nestin-CreERT2 マウスお

よび RBP-J κ flox/flox マウスの交配を行い、改変遺伝子を持つマウスを作製しました。Nestin-CreERT2 マウスはタモキシフェン投与下ではじめて Cre 遺伝子が作動するため、成体での解析が可能です。このマウスにタモキシフェンを投与し、造血能を解析しました。このマウスの解析はまだ途中ですが、造血の分化異常が出現しており、ある種の造血不全疾患のモデルになりうるのではないかと考えて実験を続けています。

【研究で苦労したこと】

今回の私の研究は主に遺伝子改変マウスの解析です。遺伝子改変マウスは作成や維持に時間と資金が必要なのですが、さらに今回は数種類の改変マウスを同時に保持するマウスを実験に用いていたのでマウスの交配や個体ごとの遺伝子確認（ジェノタイプ）作業が大変でした。また、マウス実験は個体差を考慮しなければならないのである程度の数もこなさなければなりません。それだけにきれいなデータを得ることが出来たときの喜びも大きいものです。この経験が、今後の臨床応用に生かせるようにさらに研究に邁進したいと思います。

【謝辞】

本研究の遂行にあたり、大阪癌研究会から一般学術研究助成を賜りましたことを心から感謝いたします。

*筑波大学医学医療系血液内科

平成 24 年度一般学術研究助成金交付者