

報道機関 各位

熊本大学

骨髄組織損傷時における
造血幹細胞の分裂制御メカニズムの解明：
体外での幹細胞増幅に向けて

【概要説明】

熊本大学国際先端医学研究機構の梅本晃正特任助教、須田年生卓越教授らのグループは、血液細胞の源となる造血幹細胞が体内で分裂する時のメカニズムに着目し、分裂時における造血幹細胞のミトコンドリアの活性化の強さが、分裂後の造血幹細胞の運命決定において重要であることを見出しました。造血幹細胞は骨髄移植療法においては骨髄再建の主役となる細胞であるため、これまでに体外での増幅が度々試みられているものの、培養後たちまち分化して造血幹細胞としての機能を失ってしまうため、未だ成功に至っていません。今回の発見は、造血幹細胞を体外で増幅する技術の開発において、非常に重要な知見になると考えられます。

本研究の成果は、「Journal of Experimental Medicine」に日本時間の平成30年6月27日にオンライン掲載されました

※本研究は、National Medical Research Council grant of Singapore Translational Research Investigator Award、文部科学省科学研究費補助金（若手研究（B）、基盤研究（S））、公益財団法人 金原一郎記念医学医療振興財団、公益財団法人 新日本先進医療研究財団、特定非営利活動法人「白血病研究基金を育てる会」の支援を受けました。

【論文】

タイトル：Ca²⁺-mitochondria axis drives cell division in hematopoietic stem cells

著者：Terumasa Umemoto^{1*}, Michihiro Hashimoto¹, Takayoshi Matsumura², Ayako Nakamura-Ishizu², and Toshio Suda^{1,2*}（*責任著者）

所属：1 熊本大学国際先端医学研究機構、2 シンガポール国立大学がん科学研究所

掲載雑誌：Journal of Experimental Medicine

URL：<http://jem.rupress.org/content/early/2018/06/25/jem.20180421>

DOI：10.1084/jem.20180421

【説明】

血液細胞の源となる造血幹細胞は、骨髄移植療法では骨髄再建の主要となる細胞であるため、これまでに体外での増幅が度々試みられているものの、培養後たちまち分化して造血幹細胞としての機能を失ってしまうため、未だ成功に至っていません。

造血幹細胞は生体内では通常は滅多に細胞分裂することなく静止状態で維持されており、このときエネルギー代謝を司る細胞小器官“ミトコンドリア”の活性も非常に低いことが知られています。一方で、抗癌剤投与、放射線照射等による骨髄組織損傷時に造血幹細胞を含む骨髄細胞数は激減することが知られていますが、その後、残存した造血幹細胞は盛んに分裂することで、造血幹細胞自身の数を回復させ、さらには、機能的な分化細胞（T細胞、B細胞、単球、顆粒球等）を供給することで造血組織の修復を主導します。従って、「骨髄組織修復課程での造血幹細胞数を回復させるメカニズム」の解明は、体外での造血幹細胞増幅技術の開発において非常に有用な情報を得られると考えられます。しかしながら、骨髄組織損傷下で分裂を盛んに繰り返す造血幹細胞は、定常状態時の“静止期造血幹細胞”と性質が大きく異なるため、“静止期造血幹細胞”に最適化された従来の解析方法では“分裂期造血幹細胞”の詳細な解析が困難となっていました。

そのような状況下で、我々は造血幹細胞の分裂誘導時に何が起きているのかを検討するために、最初に“静止期造血幹細胞”の解析の質を落とすことなく、且つ、“分裂期造血幹細胞”にも適応可能な実験系を構築しました。そして、その方法を用いて、未処理マウス由来の“静止期造血幹細胞”と抗癌剤投与によって骨髄組織損傷が誘導されたマウス由来の“分裂期造血幹細胞”を詳細に比較しました。その結果、造血幹細胞のミトコンドリア活性が分裂直前に上昇すること、さらに、それに先立って細胞内カルシウムが上昇することを見出しました（図1）。骨髄組織損傷後の分裂誘導時と同様に、試験管内での分裂誘導時の造血幹細胞においても、細胞内カルシウム濃度/ミトコンドリア活性化の上昇が確認され、このときにカルシウムチャネルブロッカー^{*2}処理によって細胞内カルシウム濃度の上昇を抑制すると、ミトコンドリアの活性化、並びに細胞分裂も抑制されました。これらの結果は、造血幹細胞が分裂するためには、ミトコンドリアの活性化が必須であり、また、このときのミトコンドリア活性化は細胞内カルシウム濃度の上昇が引き金になって誘導されることが解りました。

また、我々は、定常状態時では幹細胞周辺に存在する細胞が細胞外のアデノシン^{*1}という物質を介して、造血幹細胞の細胞内カルシウム濃度/ミトコンドリア活性化を抑制的に制御していることも見出しました（図1左）。一方で、抗癌剤投与による骨髄組織損傷時には多くの周辺細胞が抗癌剤によって死滅するため、このアデノシンを介した抑制効果が弱まり、造血幹細胞の細胞内カルシウム濃度/ミトコンドリア活性化が上昇し、分裂に至ることも新たに解りました（図1中）。さらに、我々は、周辺細胞が死滅した後でも骨髄内のアデノシン量はまだ一定量残存していたことに着目し、この残存したアデノシンが造血幹細胞に及ぼす影響をアデノシン受容体の阻害剤によって遮断したところ、造血幹細胞のミトコンドリア活性化が更に上昇し、造血幹細胞数の回復が遅れることも見出しました（図1右）。これらの結果は、造血

幹細胞の分裂には細胞内カルシウム濃度/ミトコンドリア活性化の上昇が必須である一方、細胞内カルシウム濃度/ミトコンドリア活性化の適切な調節が造血幹細胞数の回復（幹細胞が分裂後に分化せずに幹細胞として存在すること）に重要である可能性が示唆されました。

さらに、この可能性を検証するために、我々は試験管内での造血幹細胞の分裂誘導時の細胞内カルシウム濃度/ミトコンドリア活性化の上昇は、骨髄組織損傷後の分裂誘導時よりも強いレベルで誘導されていることに着目し、試験管内での造血幹細胞の分裂誘導時に、カルシウムチャンネルブロッカー^{※2}を用いて細胞内カルシウム濃度/ミトコンドリア活性化の上昇を適度に抑制した時に、造血幹細胞に与える影響を検討しました。その結果、通常の分裂誘導条件下では、造血幹細胞は3回程度分裂を繰り返すと分化してしまい、幹細胞としての性質を完全に失ってしまいます。ところが、カルシウムチャンネルブロッカー処理条件下の場合、細胞分裂の速度が遅くなり、3回程度分裂した後でも、幹細胞として機能を維持している細胞が残存することを確認しました（図2）。これらの結果は、造血幹細胞に分裂を誘導するときに、適度にミトコンドリア活性化を抑制することで、分裂後の幹細胞の運命が“分化”から“幹細胞性維持”にシフトしていることが示唆しています。

従って、今回の発見は、未だ成功に至っていない造血幹細胞を体外で増幅する技術の開発において、さらにはiPS細胞等の多能性幹細胞から造血幹細胞を作製・維持するための培養環境の構築において、非常に重要な知見になると考えられます。

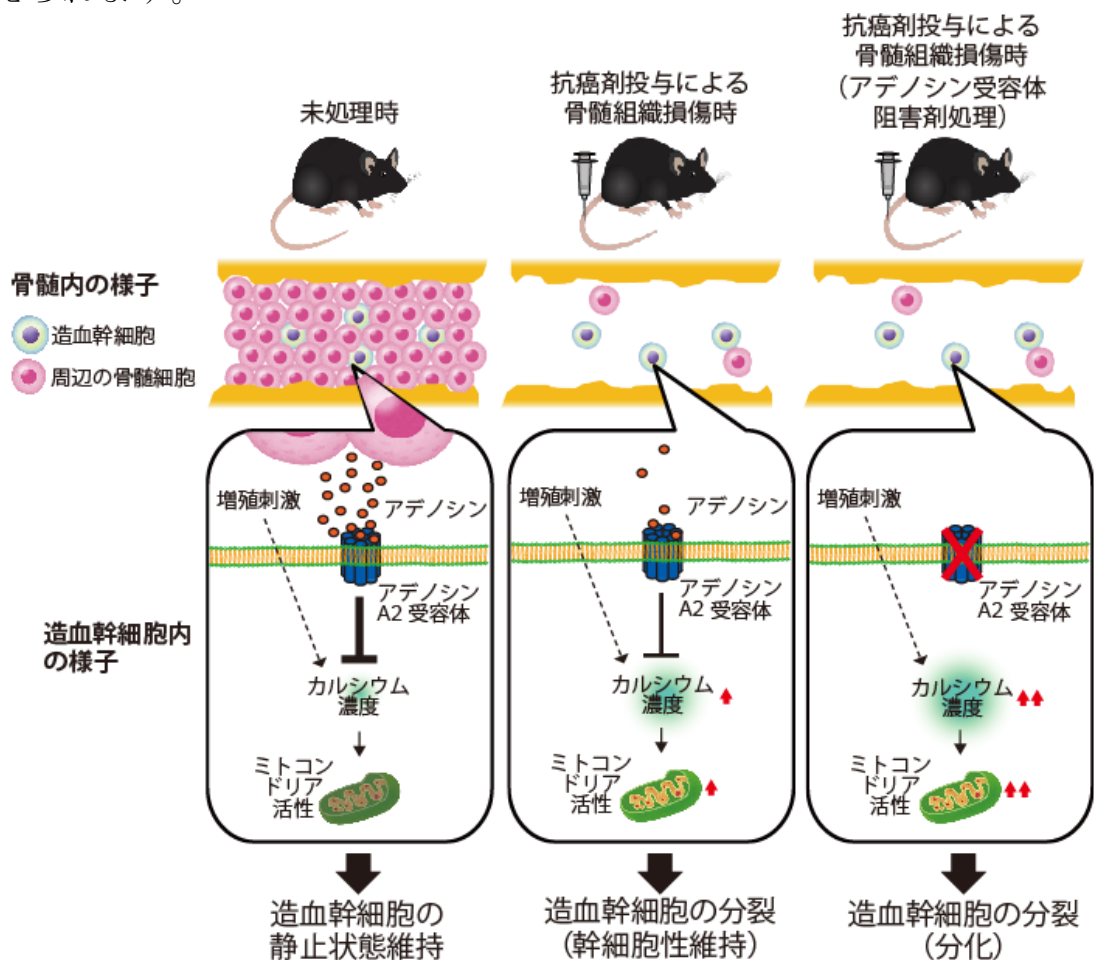


図1：抗癌剤投与による骨髄組織損傷時の造血幹細胞の分裂制御

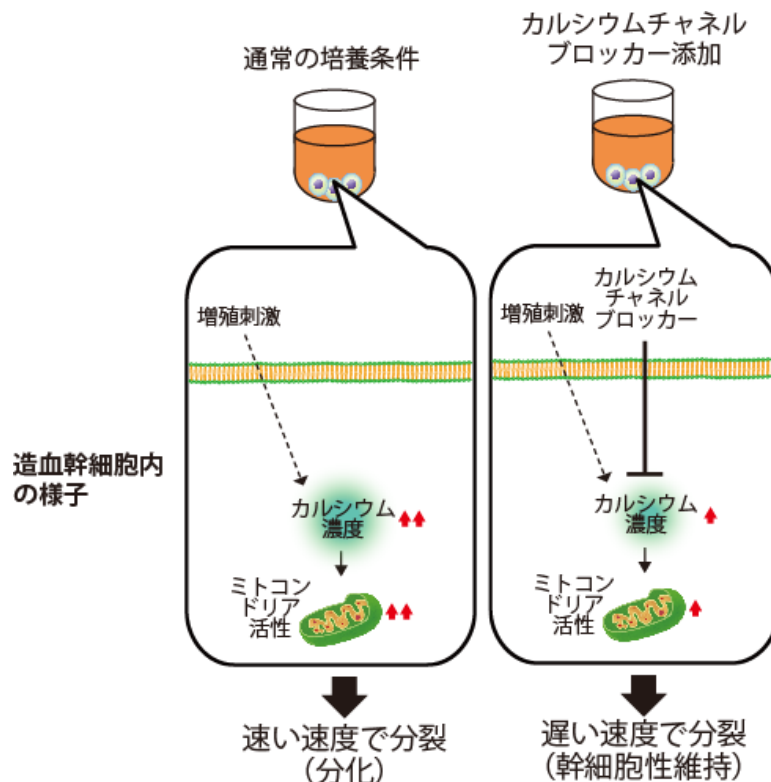


図 2 : 試験管内でのミトコンドリア活性の抑制が造血幹細胞の分裂に与える影響

※1 カルシウムチャネルブロッカー :

細胞膜上のカルシウムチャネルに結合し、細胞内へのカルシウムイオン流入を阻害する薬剤

※2 アデノシン :

アデニンとリボースからなるヌクレオシドの一つ。DNA や RNA の塩基として用いられている他、生化学過程でもATPやADPの一部としてエネルギー輸送に関わり、細胞外ではアデノシン受容体のリガンドとして、細胞内では環状AMPとしてシグナル伝達に関わったりする。

【お問い合わせ先】

熊本大学国際先端医学研究機構

担当：梅本晃正

電話：096-373-6867

e-mail：umemoto@kumemoto-u.ac.jp