

A

血球の産生・崩壊とその調節

1

血球の個体発生

個体の発生過程で最初の造血は、胎生 25 日頃より胚外の卵黄嚢の壁内で起こる。この時期に産生される赤血球は脱核せず、グロビン遺伝子も成体型のものとは異なり、この造血を一次造血と呼ぶ。一次造血に続いて成体型の造血（二次造血）の起源となる真の造血幹細胞（hematopoietic stem cell: HSC）が大動脈臓側中胚葉（para-aortic splanchnopleural mesoderm: P-Sp）領域で発生する。P-Sp 領域は後に AGM 領域（aorta-gonads-mesonephros, 大動脈-生殖巣-中腎の発生する胚領域）と呼ばれる組織に発達する。HSC はその後肝臓へ移動し、妊娠 40 日頃から肝臓で赤血球、白血球、血小板の 3 系統の造血が開始され、妊娠 3~6 カ月では主要な造血器となる。妊娠後期に HSC は骨髄へ移動し、出生以降の造血は骨髄で行われる。出生直後はほとんどすべての骨髄で造血が行われるが、造血巣は次第に体幹部（胸骨、脊椎骨、骨盤など）の骨髄に局限する（図 1-1）。

2

造血機構における階層性

生体内のすべての血液細胞は HSC に由来し、血球の発生過程には階層性（hierarchy）が存在する（図 1-2）¹⁾。HSC の段階から分化が選択されると自己複製能を持たない多能性前駆細胞（multipotent progenitor: MPP）が産生され、MPP はやがて各血球系列のなかでの増殖・成熟が運命づけられた（commitment された）前駆細胞となり、分化過程を逆行することはない。前駆細胞は高い増殖能を有し、その後の成熟過程で増殖能が低下していく。

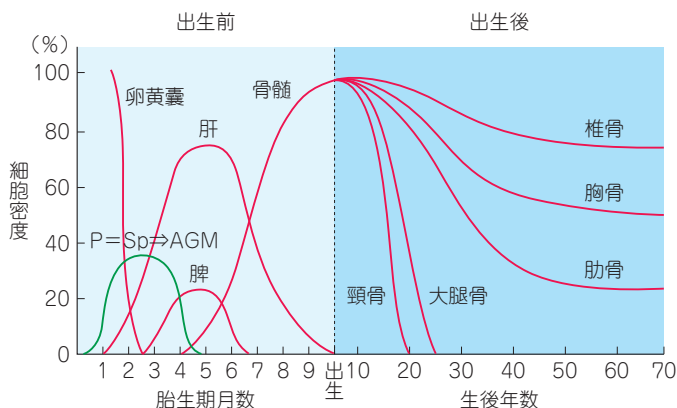


図 1-1 胎生期から出生後の造血部位の変遷

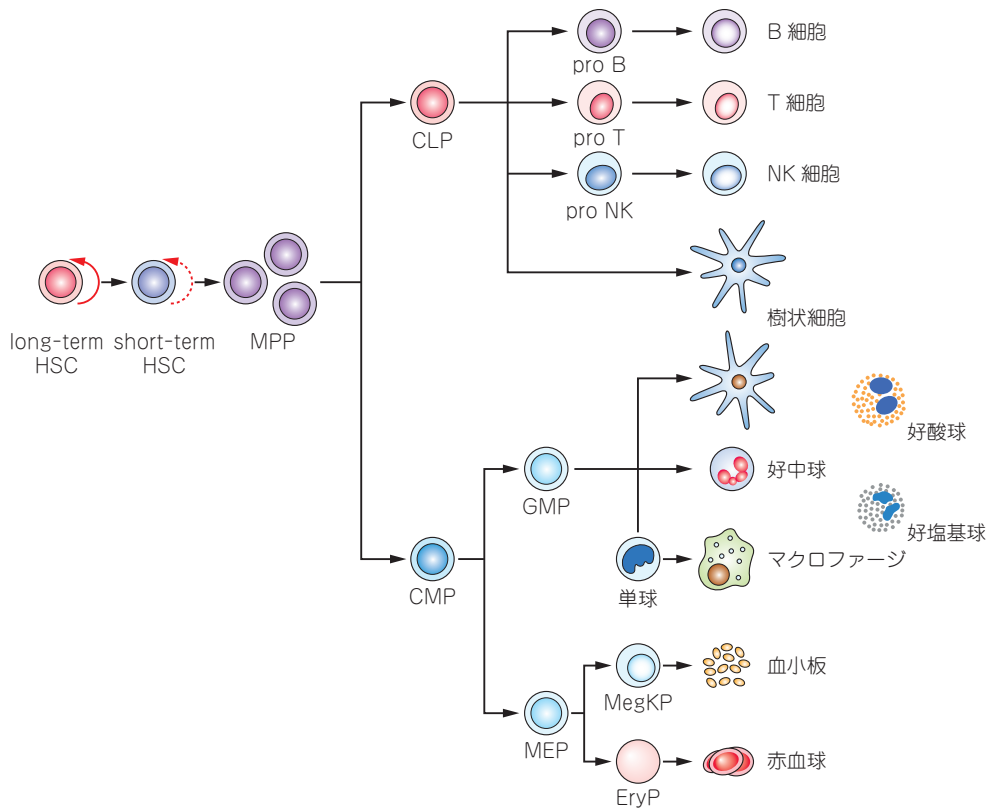


図 1-2 血液細胞の発生過程

3 造血幹細胞

a. 特性と機能

HSC は自己複製 (self-renewal) 能と多分化能 (multipotentiality) を有し、個体が生存する間、自己複製能によって HSC 集団を維持し、多分化能によって各種血球を産生する。通常の造血状態では、HSC のほとんどは細胞周期の休止 (G0) 期にあり、4~5%のみが増殖期 (S/G2/M 期) に入っている。エネルギー代謝も低く維持されている。また、色素や薬物の排出ポンプ Bcrp-1/ABCG2 を強く発現し、DNA 染色性色素 Hoechst33342 による染色で蛍光強度の低い side population と呼ばれる分画に含まれる。

b. 骨髄微小環境による制御

ヒトの HSC は、臨床的には CD34 陽性細胞として算定される。HSC は通常状態では骨髄内に存在し末梢血中にはほとんど存在しない (CD34 陽性細胞の比率: 骨髄 1%, 末梢血 0.01%)。HSC の骨髄へのホーミングには HSC 上の接着分子 α_4 , β_1 インテグリンや、支持細胞であるストローマ細胞が分泌するケモカイン SDF-1 と HSC 上の受容体 CXCR-4 が必須である。一方、HSC は大量化学療法後の骨髄抑制の回復期や G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) 投与により末梢血中に

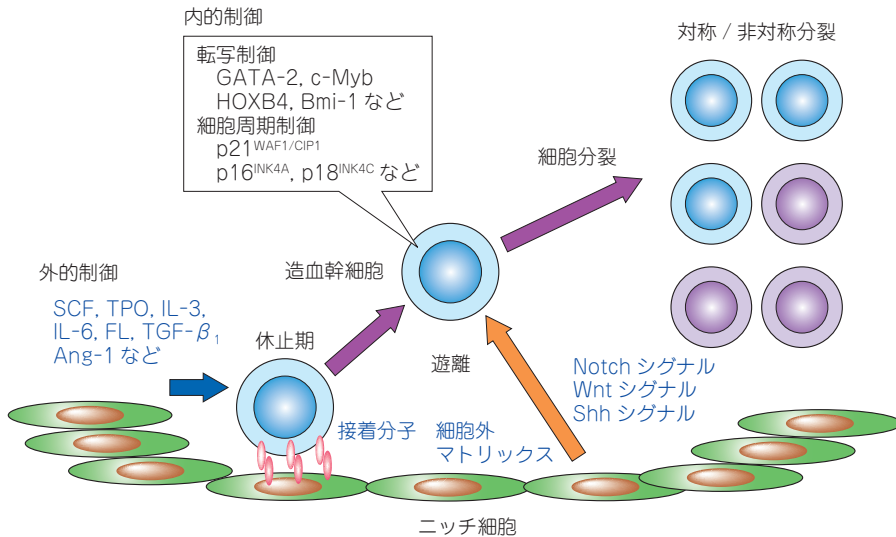


図 1-3 ニッチにおける造血幹細胞の運命制御

流入する。また、臍帯血中にも高頻度（0.3%）に存在する。

HSC の特性の維持と機能にはストローマ細胞と細胞外マトリックスからなる骨髄微小環境との相互作用が必要である（図 1-3）。ニッチ（niche）は生物学的適所を意味する言葉であり、HSC のニッチには骨梁表面に存在する骨芽細胞ニッチと血管内皮細胞を含む血管ニッチの 2 つがある。HSC の増殖・生存にはこれらのストローマ細胞から産生される SCF (stem cell factor), TPO (thrombopoietin), IL-3 (interleukin-3), IL-6, FLT3L (FLT3 ligand) などの造血因子が深く関わる。また、インターフェロン- α (IFN- α) の短期刺激は HSC を細胞周期に導入する。一方、ストローマ細胞から産生されるアンジオポエチン-1 (Ang-1) は HSC 上の受容体 Tie2 を介して接着因子 N-カドヘリンの発現を上昇させる。その結果、HSC と細胞外マトリックスのフィブロネクチンとの接着が増強し、HSC は細胞周期の休止期に維持される。TGF- β_1 や MIP-1 α も HSC の増殖を抑制する。HSC が細胞分裂する場合、自己と同じ HSC または前駆細胞を 2 個産生する場合（対称分裂）と HSC と前駆細胞を 1 個ずつ産生する場合（非対称分裂）がある。ストローマ細胞上の Notch リガンド、Sonic Hedgehog (SHH) や Wnt などの可溶性蛋白、TGF- β ファミリー分子 BMP-4 は HSC の自己複製を促進するが、自己複製 vs 分化の制御機構は明らかではない。

4 造血制御機構

a. 造血因子と細胞内シグナル伝達

造血因子は、インターロイキン、IFN、コロニー刺激因子 (CSF), SCF, EPO (erythropoietin), TPO など 40 種以上ある。血液細胞の発生過程では、これらがそれぞれの系統、成熟段階に応じて適切に作用することが必要である（図 1-4）。このなかで顆粒球系細胞の発生には G-CSF、赤芽球系細胞では EPO、巨核球系細胞では TPO が最も重要である。EPO は腎尿細管周囲の細胞によって

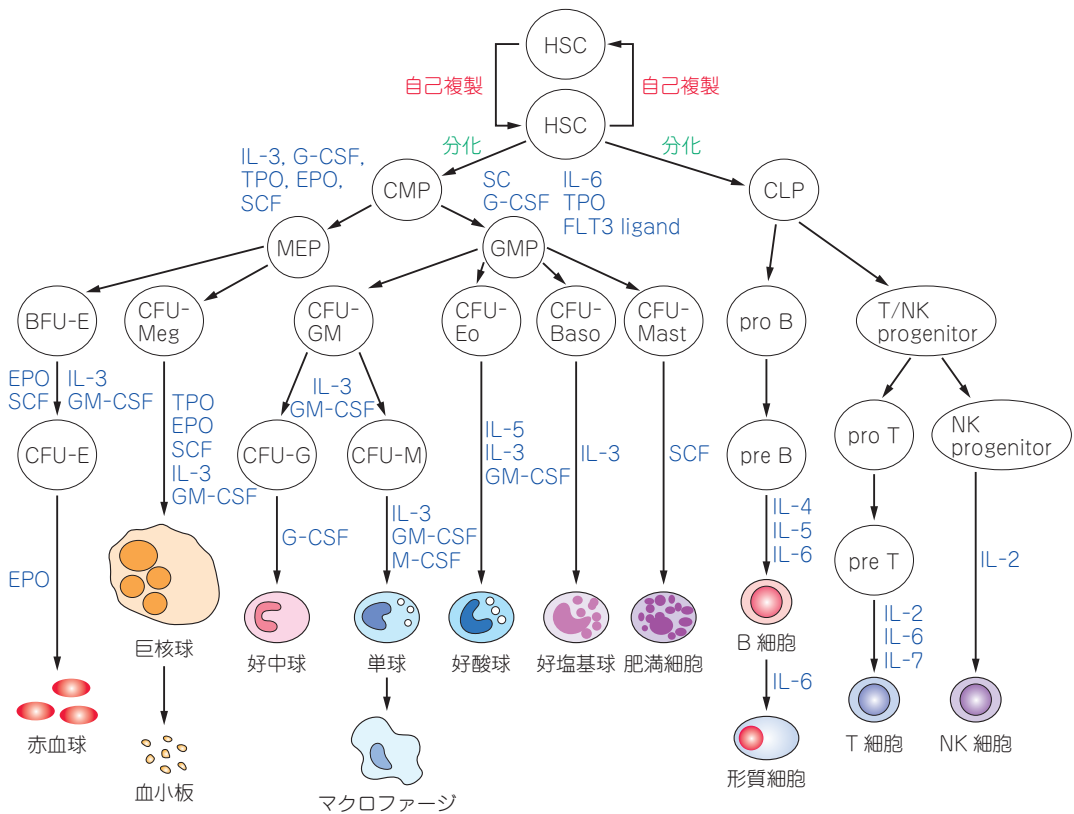


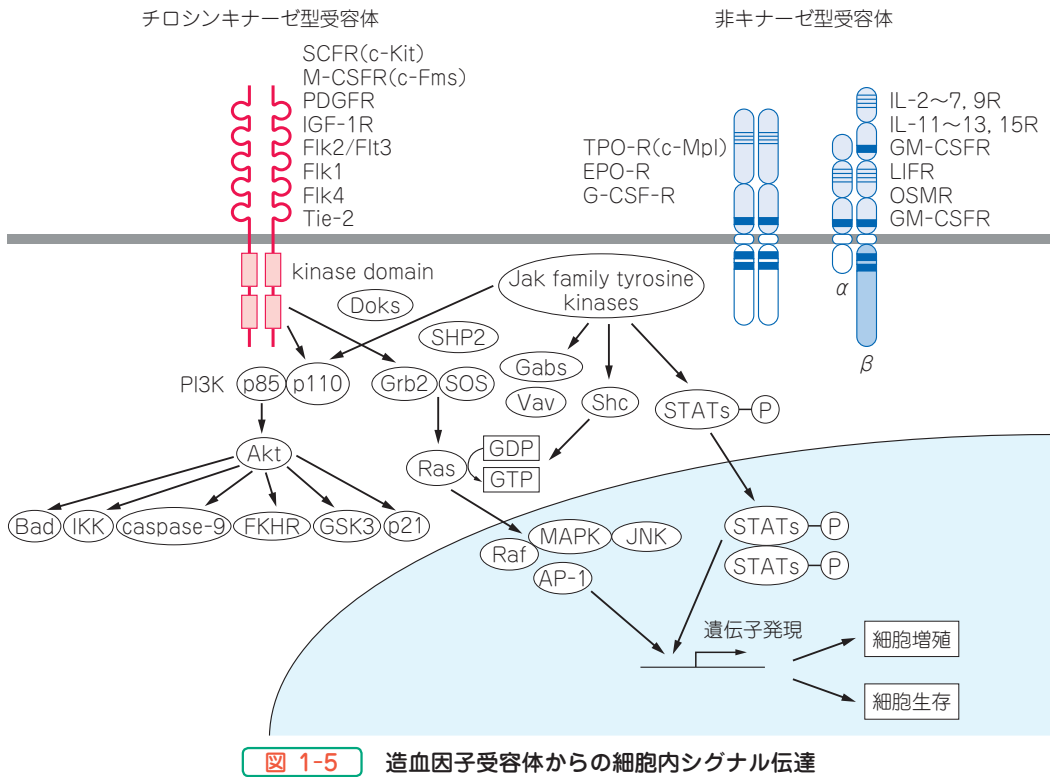
図 1-4 血液細胞の発生に関わる造血因子

産生され、貧血になると産生が増加する。TPOは血小板数に左右されず一定量産生され、血小板や骨髄巨核球上のTPO受容体に結合し分解される。この結果、血清中TPO濃度は血小板減少症では高値、血小板増多症では低値となり、血小板産生のホメオスタシスが維持されている。

造血因子受容体はキナーゼ型と非キナーゼ型に大別される。キナーゼ型受容体はチロシンキナーゼ (TK) 型とセリンスレオニンキナーゼ (ST) 型に分類され、SCF受容体 c-Kit や FLT3 など多くの増殖因子受容体は TK 型であり、ST 型受容体の代表は TGF- β R である。非キナーゼ型受容体では、TPO 受容体 (R) c-Mpl のようにホモダイマーを形成するものと、IL-3R のようにヘテロダイマーを形成するものがある (図 1-5)。

TK 型受容体は自身が有する TK 活性によって、サイトカイン受容体 c-Mpl、IL-3R は Jak ファミリー TK によって、下流の PI3K や small G 蛋白 Ras、転写因子 STAT (STAT1-6) を活性化する。Ras、PI3-K、STAT のシグナルは、各々増殖・生存シグナルを伝達する。一方、増殖抑制因子である IFN- γ は STAT1、TGF- β_1 は転写因子 Smad を介して増殖抑制シグナルを伝達する。

造血因子が造血細胞の分化の方向性を決めるのかについては、2つのモデルがある。1つは決定に関わるという instructive (deterministic) model で、もう1つは、系統決定に関わらず、受容体を発現する細胞の生存を支持するのみという stochastic (permissive) model である。これまでの研究の多くは後者を支持するが、それを否定する報告もある。



b. 転写制御

転写因子とは核内で特定の塩基配列に結合し、遺伝子発現を制御する分子である。HSCの発生・維持には、c-MybやGATA-2が必須である(図1-6)。また、形態形成に関わるホメオボックス遺伝子群に属するHOXB4やポリコム遺伝子群に属しクロマチン構造を修飾するBmi-1は、HSCの自己複製に関わる。一方、HSCから各系統の血球の発生・分化には系統特異的転写因子が量的・時間的に適切に機能することが必要である。GATA-1は赤巨核球系細胞、PU.1は顆粒球・単球・マクロファージ系、リンパ系細胞の発生に必須であり、CEBPAとCEBPEは顆粒球系細胞の分化に必須である。また、Ikerosはリンパ球の発生、E2A、EBF、Pax5はB細胞球、GATA-3はT細胞球の発生に必須である。これらの転写因子は遺伝子発現を制御するのみでなく、相反する系統を支配する転写因子と結合し、相互に機能を抑制しあう(PU.1↔GATA-1, EKLF↔Flt, Gfi-1↔PU.1)。このため、HSCやMPPなどの多分化能を有する細胞において片方の転写因子が優勢になると、一気にその系統への分化が進む。

5 血球の発生

a. 骨髄系白血球

MPPから産生される骨髄系共通前駆細胞(common myeloid progenitor: CMP)は顆粒球/単球前