

造血幹細胞恒常性維持機構とその破綻

Uncovering the mysteries of blood stem cell homeostasis

金沢大学 がん進展制御研究所／ナノ生命科学研究所 遺伝子・染色体構築研究分野 教授 平尾 敦 (HIRAO Atsushi)

造血幹細胞の多くは骨髄中に存在し、すべての血液細胞を供給するための源の細胞として機能する。造血幹細胞は、幹細胞自身を作り出すための自己複製能と各種血液細胞を産生するための多分化能を兼ね備え、双方のバランスを保ちながら個体の一生という長期にわたり造血組織の恒常性に寄与する。造血幹細胞の特徴のひとつに、細胞周期から逸脱したG0期（静止期）で存在していることが挙げられる。細胞周期の静止状態は未分化性と密接に関係しており、骨髄内の微小環境（ニッチ）により強く影響を受ける。これまでの研究で、細胞周期制御やDNA損傷を始めとしたストレス応答に関連した内在的因子、サイトカイン・ケモカインに代表される外来的因子（ニッチ因子）など、数多くの分子が未分化性制御因子として同定されてきた。これらの分子の異常は、骨髄異形成症候群などのような加齢に伴う造血システムの破綻や白血病などの造血器腫瘍の発症に深く関わる。健常人のゲノム解析により、高齢者ではエピジェネティクスに関係する一部の遺伝子（Tet2、DNMT3など）異常が生じ、特定の幹細胞クローンが増幅する原因となることが判明している。この現象はクローン性造血と呼ばれ、幹細胞は骨髄球系への異常な分化バイアスを示すことにより（ミエロイドバイアス幹細胞）、炎症性サイトカイン分泌を介して心疾患や脳血管障害などの動脈硬化発症リスクを上昇させる慢性炎症ファクターとして知られるようになった。つまり、造血幹細胞の制御は、血液のみならず全身組織の恒常性にも深く関与しているのである。

静止期造血幹細胞は、酸素消費量やATP量が低く、活性酸素が抑制されるなど特徴的な代謝状態にある。私たちは、このような代謝状態がフォークヘッド転写因子FOXO

の活性化により制御されていることを見いだした^{1,2)}。FOXOの活性化は、細胞周期停止、オートファジーの活性化、活性酸素の抑制やストレス応答反応を介して未分化性維持に寄与している³⁾。一方、アミノ酸に反応して活性化する栄養センサー分子mTORは幹細胞で強く抑制されており、強制的に活性化を促すと分化が誘導される⁴⁾。まとめると、静止期幹細胞では、mTORの抑制、FOXOの活性化、あるいは

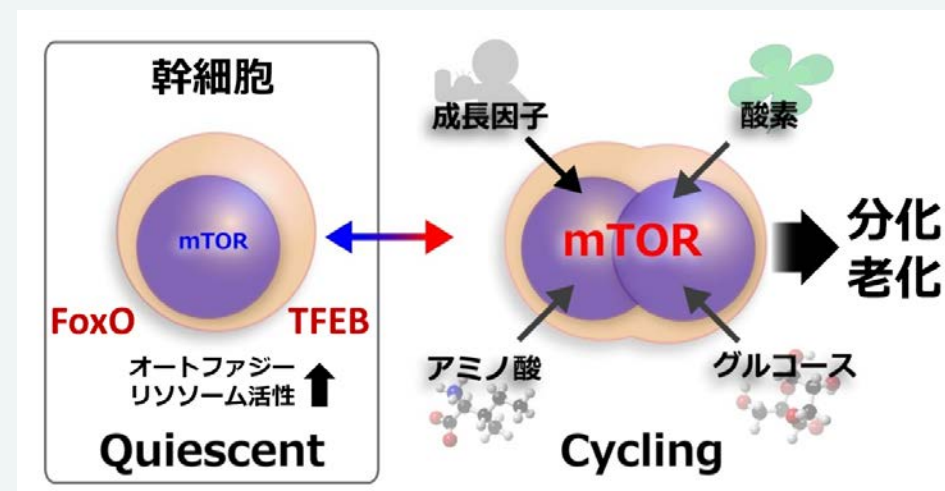
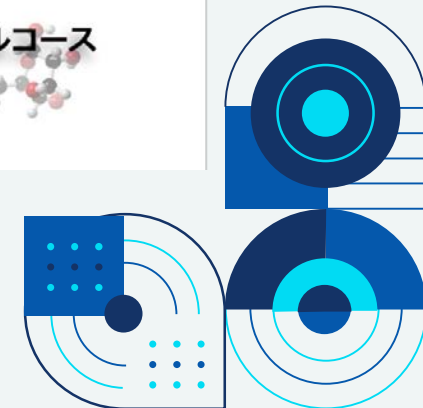


図1 代謝関連分子による幹細胞未分化性制御機構



リソソーム生合成のマスター転写因子 TFEBがオートファジー・リソソーム経路の活性化を誘導することで、蛋白質の品質管理、活性酸素抑制、ミトコンドリア抑制を介して幹細胞の未分化性に寄与しているとされる（図1）。

興味深いことに、これらの分子の役割は、造血のみならず、神経および骨格筋幹細胞など一部の組織幹細胞においても共通しており、組織を超えた幹細胞制御に関わる共通原理であるとも言える⁵⁾。

医食同源、薬食同源という言葉の通り、食は病気の発症・予防・治療に深くかかわる。造血幹細胞の恒常性にも食習慣は重要である。たとえば、マウスにおいてカロリー制限した場合、造血幹細胞の深い静止状態が誘導され、老化表現型（ミエロイドバイアス幹細胞）が抑制されることが報告された。また、間欠的絶食が造血幹細胞のFOXO1を誘導し、化学療法によるストレス耐性を示すことが示された。一方、肥満や高脂肪食などの状態では、脂肪細胞、マクロファージなどの骨髄微小環境の変化を促し、造血幹細胞の再生能力を低下させる。私たちは、高脂肪食に対して造血幹細胞の恒常性を保つ分子として、Spred1を同定した⁶⁾。Spred1は、c-Kit結合分子としてクローニングされ、Rafの負の制御因子として知られている。Spred1はRhoA/ROCK経路とアクチン重合の調節を介して、造血幹細胞の自己複製の抑制因子として機能し、一方、Spred1の欠損状態では高脂肪食にて幹細胞の異常自己複製と致死性の骨髄増殖性疾患が引き起こされることを観察した。興味深いことに、この現象には、腸内細菌叢の変化が介在していた。このように、栄養代謝・臓器間メディエータを介した微小環境の変化が造血幹細胞の運命決定を司ることが浮き彫りにされつつある（図2）。

現在、私たちは、造血幹細胞の老化をさらに深く理解するため、シングルセルRNAシーケンスなど包括的な解析を進めている。その過程で、加齢マウスの幹細胞老化表現型には免疫応答が関与していることが観察された。また、食餌中の特定の要素によって、

造血幹細胞老化の程度が大きく変化することも見いだした。

私たちは、大規模なコホート解析ともあわせ、これらの現象のメカニズムを深く理解し、「いかに幹細胞を健全に保つのか、その破綻をどのように回避するのか」という問いに答えることで、健康社会の形成に貢献したいと考えている。

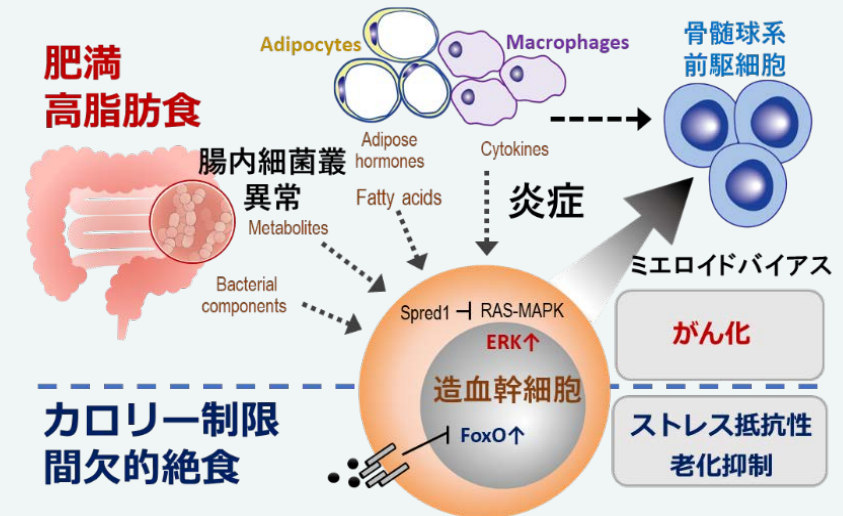
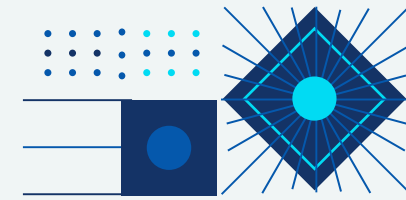


図2 ダイエットによる造血幹細胞の運命決定（文献5から一部改変）



参考文献

- 1) Miyamoto K, et al., Foxo3a is essential for maintenance of the hematopoietic stem cell pool. Cell Stem Cell, 2007, 1:101-12.
- 2) Naka K, et al., TGFb-FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeoid leukaemia. Nature, 2010, 463:676-80.
- 3) Nomura N, et al., Essential role of autophagy in protecting neonatal haematopoietic stem cells from oxidative stress in a p62-independent manner. Sci. Rep. 2021, 11(1):1666.
- 4) Hoshii T, et al., Loss of mTOR complex 1 induces developmental blockage in early T-lymphopoiesis and eradicates T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. PNAS 2014, 111 (10) 3805-3810
- 5) Tadokoro Y and Hirao A. The Role of Nutrients in Maintaining Hematopoietic Stem Cells and Healthy Hematopoiesis for Life. Int J Mol Sci. 2022, 23:1574.
- 6) Tadokoro Y, et.al., Spred1 Safeguards Hematopoietic Homeostasis against Diet-Induced Systemic Stress. Cell Stem Cell, 2018, 22:713-725.



Profile

1988年 自治医科大学医学部卒業
1994年 日本学術振興会特別研究員（熊本大学医学部遺伝発生研究施設）
1997年 トロント大学オンタリオがん研究所 博士研究員
2001年 熊本大学発生医学研究センター造血発生分野 助手
2002年 慶應義塾大学医学部発生分化生物学 助手
2004年 同 特別研究助教授
2005年－現在 金沢大学がん研究所 教授
（2011年 がん進展制御研究所に名称変更）
2017年－2021年 金沢大学がん進展制御研究所 所長
2017年－現在 金沢大学WPIナノ生命科学研究所 教授

受賞歴

第4回（2007年度） 日本学術振興会賞
平成23年度文部科学大臣表彰 科学技術賞（研究部門）
令和4年度金沢大学チェンジチャレンジ賞

