



九州大学

平成23年8月30日

科学技術振興機構 (JST)
Tel : 03-5214-8404 (広報ポータル部)

九州大学
Tel : 092-642-2106 (広報室)

造血幹細胞の新たな維持機構を解明 (血液産生機構の理解と制御に期待)

JST 課題達成型基礎研究の一環として、九州大学 生体防御医学研究所の中山 敬一 主幹教授らは、細胞分裂を調節するたんぱく質である p57 が造血幹細胞の維持に重要であることを明らかにしました。

血液には白血球や赤血球、血小板など多種類の細胞が存在しますが、これらの細胞は造血幹細胞という共通の細胞から作られます。通常、造血幹細胞は細胞分裂をほとんど行いませんが、まれに分裂して自己を複製する (造血幹細胞を増やす) 場合と、増殖が盛んな血液前駆細胞を産生する場合があります。血液前駆細胞はその後、さまざまな血液細胞へと分化していきます。この造血幹細胞の分裂を抑えることが、造血幹細胞を維持し血液を作り続けるために重要であると考えられています。

細胞の分裂を抑えるたんぱく質として、3種類のサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 阻害分子^{注1)} (p21、p27、p57) が知られています。このうち p21 と p27 は、特殊な条件を除いて、通常の造血幹細胞の分裂のコントロールには関与していないことが知られていました。しかし、p57 の造血幹細胞での役割はいまだ不明のままです。

本研究チームは今回、造血幹細胞における p57 の役割について研究を行いました。マウスの造血幹細胞で、遺伝子操作により p57 を欠損させたところ、あまり分裂しないはずの造血幹細胞が異常に分裂しました。そして、造血幹細胞の分裂が異常に進んだ結果、自己複製のための分裂と血液前駆細胞を産生する分裂のバランスが崩れて、自己を複製せずに血液前駆細胞を異常に産生し、やがて造血幹細胞自身は枯渇してしまいました。これらの結果から、p57 が造血幹細胞の細胞分裂を抑えることが、造血幹細胞の自己複製に重要であるということが分かりました。今後、p57 の機能の詳細を解明することにより、試験管内で造血幹細胞から血液を産生して自分自身に輸血する技術への応用が期待されます。

本研究成果は、2011年9月1日 (米国東部時間) に米国科学雑誌「Cell Stem Cell」のオンライン速報版で公開されます。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST)

研究領域: 「生命システムの動作原理と基盤技術」

(研究総括: 中西 重忠 (財) 大阪バイオサイエンス研究所 所長)

研究課題名: 「ユビキチンシステムの網羅的解析基盤の創出」

研究代表者: 中山 敬一 (九州大学 生体防御医学研究所 教授)

研究期間: 平成19年10月~平成25年3月

JSTはこの領域で、生命システムの動作原理の解明を目指して、新しい視点に立った解析基盤技術を創出し、生体の多様な機能分子の相互作用と作用機序を統合的に解析して、動的な生体情報の発現における基本原理の理解を目標としています。上記研究課題では、細胞分裂、DNA修飾、たんぱく質の品質管理など重要な生命現象を調節するユビキチンシステムについて、遺伝学とプロテオミクスを組み合わせた新しい方法によって網羅的に解析し、システムの全体像を解明することを目指しています。

<研究の背景と経緯>

血液の中には白血球や赤血球、血小板などといった多彩な細胞が存在します。これら全ての細胞は共通の造血幹細胞という細胞から作られます。造血幹細胞は細胞分裂をほとんど行わず、静止期^{注2)}にとどまっていますが、ごくまれに分裂を行います。この分裂には、自己を複製する（自己複製能を発揮する）場合と、血液前駆細胞を経て多くの血液細胞を産生する（多分化能を発揮する）場合があります（図1）、この自己複製能と多分化能をバランス良く保つことが造血幹細胞の維持に重要だと考えられています。造血幹細胞から生み出された血液前駆細胞は活発に細胞分裂を行い、その後さまざまな血液細胞へと分化していきます。つまり、まれにしか分裂しない造血幹細胞とは逆に、血液前駆細胞は盛んに分裂し、造血幹細胞や血液細胞が不足することがないように血液全体のバランスを保っています。しかし、なぜ造血幹細胞はあまり分裂しないのか、そしてどのような因子が造血幹細胞を維持するために重要であるのかは、今までよく分かっていませんでした。

細胞分裂を抑制するたんぱく質として、3種類のCDK阻害分子（p21、p27、p57）が知られています。これまでの解析により、特殊な場合を除いて、p21とp27は通常の造血幹細胞の細胞分裂の抑制には関与していないことが知られていましたが、p57の造血幹細胞における役割はいまだ不明のままです。

<研究の内容>

本研究チームはまず、マウスの造血幹細胞と血液前駆細胞、および血液細胞において、p21とp27、およびp57の存在量を確認しました。p21はどの細胞においてもほとんど存在しておらず、p27はどの細胞においても存在していました。一方、p57は造血幹細胞にのみ多く存在するという特徴的なパターンを示しました（図2）。この結果から、p57が造血幹細胞の分裂を抑えている可能性が推測されました。そこで、造血幹細胞においてp57が重要であるかどうかを検討するために、造血幹細胞に存在するp57だけを人工的に欠損できるマウスを作製して解析を行いました。

はじめに、造血幹細胞からp21やp27、p57をそれぞれ欠損させた際に、造血幹細胞の分裂に変化がないかを確認しました。造血幹細胞からp21やp27が欠損しても、造血幹細胞の分裂に変化はありませんでした。一方、造血幹細胞からp57を欠損させたところ、造血幹細胞の分裂が異常に進むとともに、血液前駆細胞へと分化してしまいました（図3）。すなわち、造血幹細胞においてp57がなくなると、自己を複製する分裂は少なくなり、血液前駆細胞を産生する分裂が異常に多くなることが分かりました。

次にp21、p27、p57がそれぞれ欠損した造血幹細胞の、血液細胞を生み出す能力を測定するために、骨髄移植の実験を行いました。それぞれのたんぱく質が欠損したマウスから骨髄を取り出し、放射線を当てて造血能力を失わせた別のマウスに移植しました（図4）。骨髄に含まれる造血幹細胞は、体内で自己複製して造血幹細胞を十分に増やした後、血液細胞を産生します。p21やp27を欠損した造血幹細胞は、正常の造血幹細胞と同じくらいの数の血液細胞を産生することができました。しかし、p57を欠損した造血幹細胞は、正常の造血幹細胞の10分の1程度しか血液細胞を産生することができませんでした（図4）。p57を欠損した造血幹細胞は、自己を複製せずに血液前駆細胞を異常に産生してしまうため、造血幹細胞を増やすことができずに枯渇してしまいます。このため、最終的にできる血液細胞の量も非常に少なくなってしまいます。

以上の結果より、p57がなくなった造血幹細胞は、異常に血液前駆細胞を産生して自己を複製できなくなり、最終的には造血幹細胞が枯渇してしまうということが分かりました。p57は血液系では造血幹細胞のみに存在し、造血幹細胞の分裂を抑えていると考え

られます。これらのことより、造血幹細胞が自己複製能を維持するためには、あまり分裂せずに長期間、静止期にとどまっていることが重要であることも分かりました。本研究により造血幹細胞の自己複製機構の一端が明らかとなり、今後さらなる研究の進展が注目されます。

＜今後の展開＞

現在、輸血は他人の血液をもらうという方法で行われていますが、これには供給量の問題や感染事故の問題などがあります。そのため、試験管内で自分の造血幹細胞から大量に血液を産生して自分に戻す、「自己産生輸血」と呼ばれる方式が期待されています。しかし、造血幹細胞は体外に取り出すとストレスによって自己を複製できずに枯渇してしまうため、現在では十分な量の血液を得ることは不可能です。この問題を克服するためには、造血幹細胞の自己複製機構を理解し、それを適切に調節する技術の確立が必要になります。

今回の本研究グループの発見により、p 57によって適切な分裂速度を保つことが、造血幹細胞の自己複製に重要であることが明らかとなりました。このメカニズムを詳細に調べることにより、将来的には機能を失うことなく大量に造血幹細胞を殖やす技術が確立されることが期待されます。試験管内での造血幹細胞の大量増殖が可能となれば、輸血だけでなく、白血病など多くの血液疾患に対する再生治療への道が大いに広がることが期待されます。

<参考図>

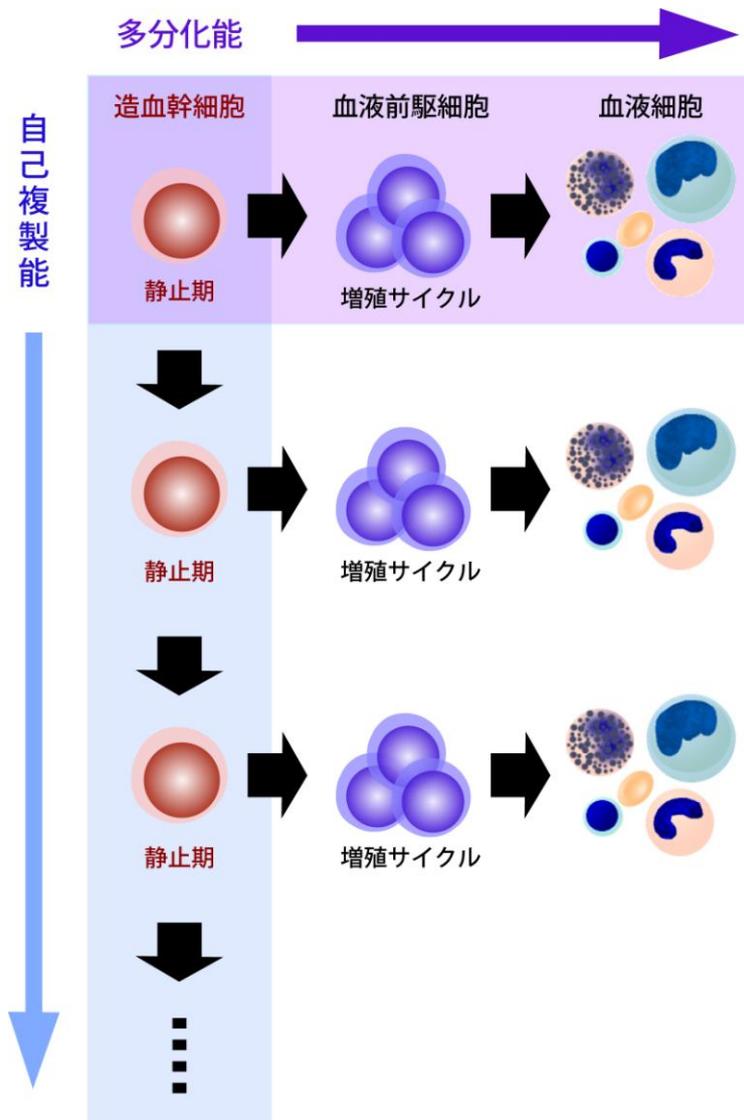


図1 造血幹細胞の自己複製能と多分化能

血液を構成するさまざまな種類の血液細胞は共通の造血幹細胞から分化します。造血幹細胞は細胞分裂を行わない静止期にとどまっていますが、ごくまれに分裂することにより、自己を複製したり、増殖が盛んな血液前駆細胞を産生したりします。十分に増殖した血液前駆細胞は、その後血液細胞へと分化していきます。造血幹細胞が自己を複製する能力のことを「自己複製能」(図中の下方向)といいます。また、造血幹細胞が血液細胞へと分化していくことを「多分化能」(図中の右方向)と呼びます。

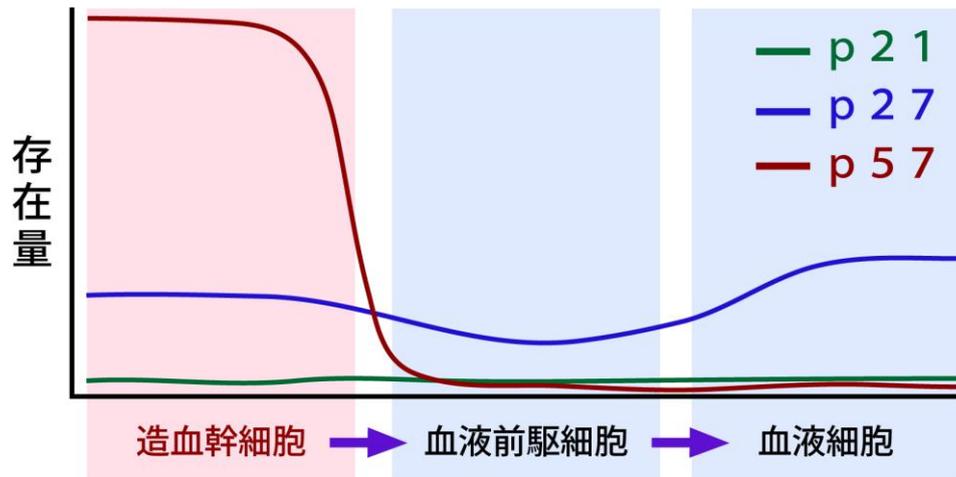


図2 造血幹細胞から血液細胞への分化過程におけるp21、p27、p57の存在量
 p21とp27、p57の存在量の模式図です。p21（緑）はどの細胞においてもあまり存在せず、p27（青）はどの細胞においても存在し、血液細胞でやや多くなります。一方、p57（赤）は造血幹細胞に非常に多く存在していますが、血液前駆細胞へと分化するとほとんど無くなります。

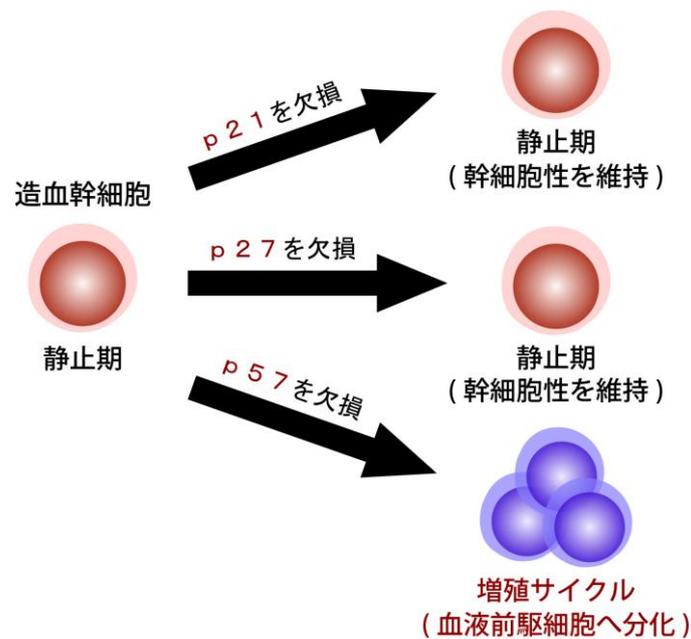


図3 p57の欠損による造血幹細胞の分裂亢進

p21やp27を欠損した造血幹細胞は分裂速度には変化が見られず、まれに分裂を行うことにより、自己を複製したり、血液前駆細胞を産生できました。一方、p57を欠損することにより造血幹細胞の細胞分裂が異常に進んでしまうと、自己を複製せずに血液前駆細胞を異常に産生してしまいました。

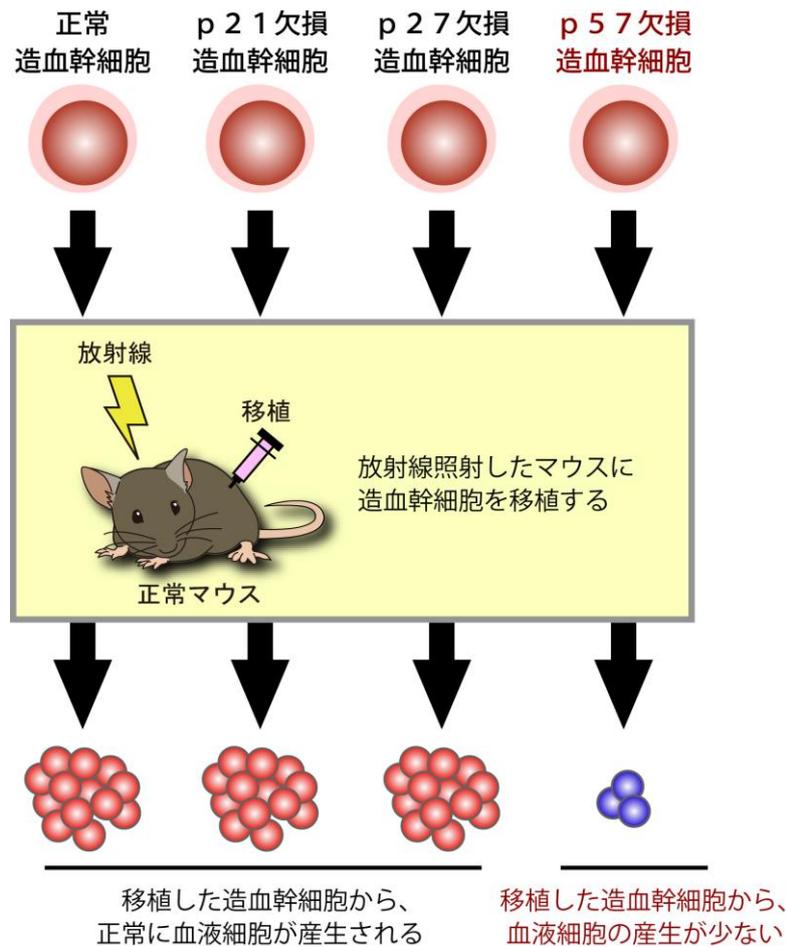


図4 p57の欠損による造血幹細胞の機能（幹細胞性）の低下

造血幹細胞の能力を検討するために、移植実験を行いました。造血幹細胞を別の正常なマウスに放射線を当てて移植を行うと、移植されたマウスの中で造血幹細胞が自己複製によって増殖した後に、血液細胞を産生します。p21やp27を欠損した造血幹細胞は正常の造血幹細胞と同じくらい血液細胞を産生することができました。しかし、p57を欠損した造血幹細胞は自己複製ができず、造血幹細胞を増やすことができないため、最終的に産生される血液細胞の量が非常に少なくなりました。

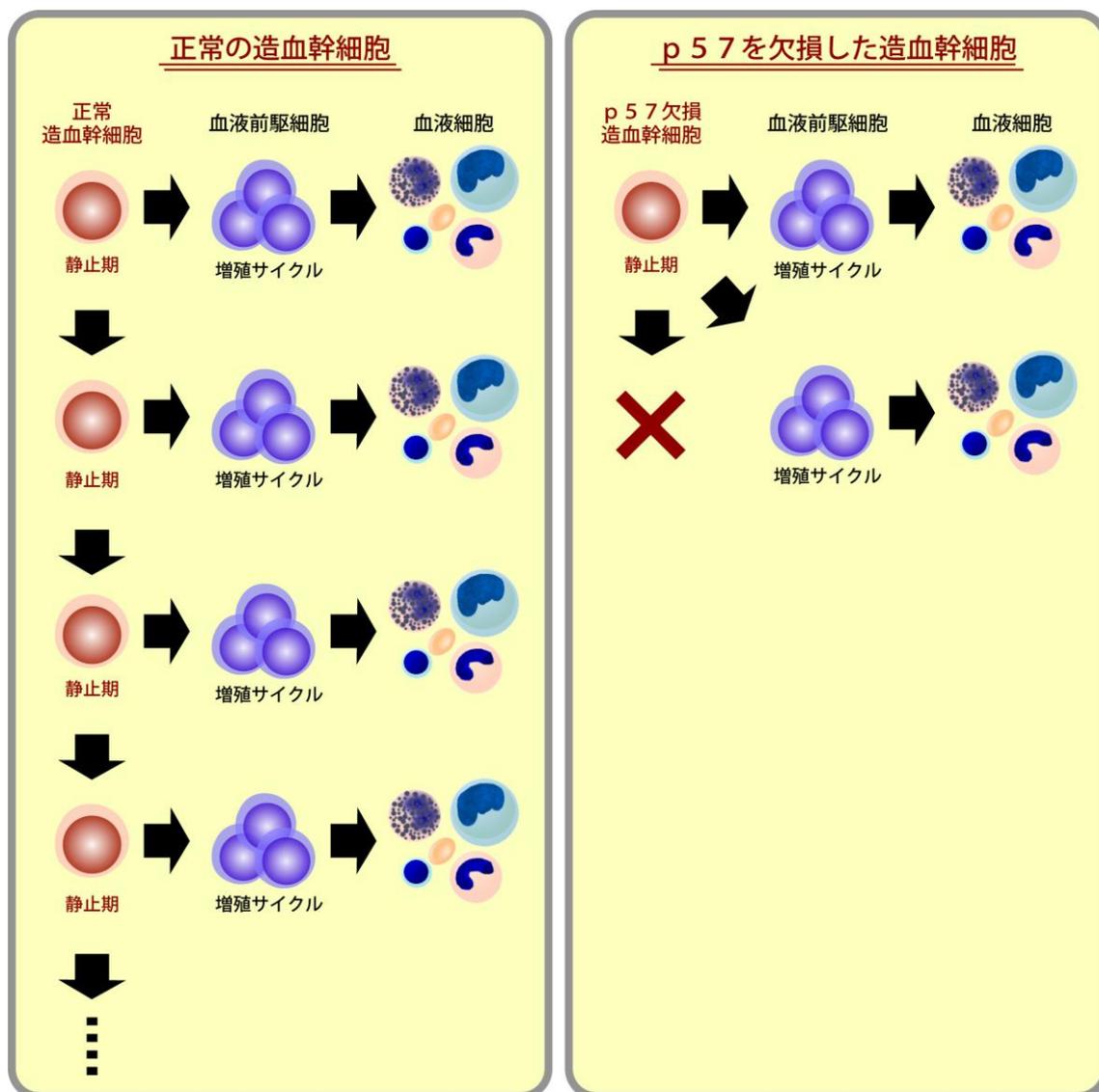


図5 p53による自己複製能の維持機構

造血幹細胞は通常、ほとんど細胞分裂を行いませんが、ごくまれに分裂を行って、自己複製により造血幹細胞を増やしたり、血液前駆細胞へ分化して血液細胞を産生します。しかし、造血幹細胞からp53の機能が無くなってしまうと、造血幹細胞は異常に分裂してしまいます。異常な分裂が起こると、造血幹細胞は血液前駆細胞を異常に産生して、自己の複製ができなくなります。自己の複製ができなくなった造血幹細胞は、やがて枯渇して無くなってしまい、最終的に産生される血液細胞の量も非常に少なくなってしまいます。

<用語解説>

注1) サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 阻害分子

サイクリン依存性キナーゼ (CDK: cyclin-dependent kinase) は、サイクリンと呼ばれるたんぱく質と複合体を形成して、細胞周期を先に進める酵素。そのCDKの働きを阻害するたんぱく質をCDK阻害分子という。

注2) 静止期

細胞周期 (1つの細胞が2つの細胞に分裂するまでの過程) から逸脱して、増殖を停止している期間のこと。

<論文名>

“p57 Is Required for Quiescence and Maintenance of Adult Hematopoietic Stem Cells”
(p57は成体の造血幹細胞の静止期と維持に必要である)

<お問い合わせ先>

<研究内容に関すること>

中山 敬一 (ナカヤマ ケイイチ)

九州大学 生体防御医学研究所 分子医科学分野 教授

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

携帯電話: 090-3608-4654 Tel: 092-642-6815 Fax: 092-642-6819

E-mail: nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<JSTの事業に関すること>

石井 哲也 (イシイ テツヤ)

科学技術振興機構 イノベーション推進本部 研究領域総合運営部

〒102-0075 東京都千代田区三番町5 三番町ビル

Tel: 03-3512-3524 Fax: 03-3222-2064

E-mail: crest@jst.go.jp