

総合研究奨励賞 (結城賞)



浅田 騰

略 歴

昭和53年6月28日生
平成15年3月 岡山大学医学部 医学科 卒業
平成15年4月 鉄蕉会 亀田総合病院 初期研修医
平成17年4月 鉄蕉会 亀田総合病院 血液腫瘍内科
平成19年6月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 血液・腫瘍内科 医員
平成20年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程 入学
平成20年6月～21年3月 (内地留学) 神戸大学医学研究科 血液内科学分野
平成21年11月～22年3月 (内地留学) 神戸大学医学研究科 血液内科学分野
平成23年8月 岡山大学病院 輸血部 医員
平成25年9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程 修了
平成25年9月 Albert Einstein College of Medicine, Dr. Paul S. Frenette laboratory, Research fellow

研究論文内容要旨

すべての血液細胞の元となる造血幹細胞は、普段は骨髄の中のニッチに存在するが、サイトカインであるgranulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) を投与することにより、末梢血中に誘導することができる(動員という現象)。こうして末梢血中に誘導した造血幹細胞を回収し、白血病をはじめとした血液悪性腫瘍の治療である造血幹細胞移植に応用している。しかし、G-CSF投与による造血幹細胞の動員メカニズムには未だ謎が多い。我々は、骨髄を取り囲む骨組織に注目して造血幹細胞ニッチとの関係を研究してきた。

本研究では、骨組織に埋もれて存在する「骨細胞」に注目し、造血幹細胞動員メカニズムへの役割を検討した。はじめに、G-CSF投与が骨関連細胞に与える影響を検討するため、G-CSF投与後の野生型マウスの骨から骨芽細胞分画と骨細胞分画を単離し、各分画での遺伝子発現の変化を解析したところ、G-CSF投与により骨細胞関連遺伝子が、骨芽細胞よりも早い段階で抑制を受けることが明らかとなった。さらにphalloidin染色による骨細胞の形態解析を行ったところ、G-CSF投与により骨細胞から出る細胞突起が著明に抑制されており、骨細胞はG-CSF刺激により抑制されることが考えられた。また、骨髄腔に近い骨細胞は $\beta 2$ アドレナリン受容体を発現しており、交感神経を外科的に除去した骨組織ではG-CSFによる骨細胞遺伝子の抑制が見られなかったことから、G-CSFにより惹起された交感神経刺激が骨細胞の変化を引き起こすことが示唆された。

次に、G-CSFによる造血幹細胞の動員における骨細胞の役割を直接検討するため、生体内で骨細胞を特異的に除去できるDMP-1-DTRトランスジェニックマウスを用いて、骨細胞が少ないosteocyte less (OL) マウスを作成し、G-CSFによる動員効率を比較したところ、OLマウスではG-CSFによる

動員が著しく障害されていた。また、老化モデルマウスとして知られるKlotho hypomorphicマウス (kl/kl) は、骨細胞の配列異常を示すことが報告されている。我々の検討結果より、kl/klは骨細胞ネットワークが破綻しており、G-CSFによる造血幹／前駆細胞の動員がほとんど起こらず、先のOLマウスの結果と同様であった。これらの結果より、造血幹細胞の骨髄からの動員機構に、骨細胞が深く関与しており、正常な動員には健全な骨細胞ネットワークが必要であることが考えられた。これまで、骨芽細胞など骨髄中に存在する骨系統の細胞が造血制御に関与することは知られていたが、本研究により、骨髄の中だけでなく、骨組織に埋もれて存在する骨細胞もが造血組織調節に深く関与していることが明らかになり、造血システムが神経系や骨組織という多臓器からの影響を受け、複雑に制御されていることがより明確となった。また、臨床現場で広く行われているG-CSFによる造血幹細胞動員のメカニズムが一つ解明されたことにより、動員効率を上げ、骨痛などの副作用を軽減する治療へ改善するための研究の大きな足がかりとなる。