

# 慢性腸炎に起因した造血変容機序の理解と制御法の確立

熊本大学 国際先端医学研究機構  
滝澤 仁

## 1. はじめに

生涯造血は体制幹細胞の一つで、自己複製分裂能と多分化能をもつ造血幹細胞によって維持されている。定常状態において、造血幹細胞は骨髄微小環境（ニッチ）から液性因子、接着性因子や細胞外マトリックスなどの細胞外シグナルを受け、細胞に内在性に存在するエピゲノムや遺伝子発現などの細胞自律性に従い、非常にゆっくりと分裂を繰り返している。同時に、増殖能の高い前駆細胞へと分化を経て最終的に成熟血液細胞を産生している。造血幹細胞の機能障害は血液不全や異形成につながる恐れがあるため、この過程は厳密に制御されなければならない。

一方、感染や炎症など末梢造血・免疫細胞が活性化され、大量に消費される場合にはなんらかの形で造血幹細胞が反応して、消費された細胞を補充しなければならない。近年、免疫細胞のみならず造血前駆細胞にも自然免疫受容体であるToll-like receptor (TLR)が発現しており、そのシグナル活性化により細胞分裂や分化が促進されることが報告された(Nagai Y, et al, Immunity 2006; Takizawa H. et al, Blood 2012)。しかしながら、細菌感染に対する造血幹細胞応答が細胞表面に発現するTLRなどのパターン認識受容体を介した直接的な反応であるのか、あるいは感染細胞から産生される液性因子とその受容体を介した間接的な反応であるのか、またその詳細な分子機序について分かっていない。そこで、滝澤らは、リポ多糖 (LPS) を全身性投与することによるグラム陰性細菌感染マウスモデルを用いて、感染に対する造血幹細胞の反応を検討した。その結果、LPSが造血幹細胞上のTLR4受容体を直接刺激し、活性酸素依存的にDNA損傷反応を引き起こすこと、その結果として造血幹細胞の自己複製能が減少することを示した (Takizawa H. et al, Cell Stem Cell 2017)。

LPSは感染に関連した外来性のものだけではなく、腸管に内在的に存在する腸内細菌科の構成成分でもある。従い、腸管上皮破壊による腸内細菌の体内浸潤も造血に影響を与えることが予想されることから、本研究では腸炎モデルを用いて慢性炎症に対する造血応答を検討した。

## 2. 方法

野生型マウス (B6) に2.5%DSS (Dextran Sodium Sulfate) を含む水を1週間与え、腸管炎症を誘導した。コントロール群には通常水を与えた。その後、全てのマウスについて普通水に置き換え、継時的に末梢血や各臓器 (抹消リンパ節、腸管リンパ節、脾臓、骨髄) を採取し、フローサイトメトリーで解析した。

## 3. 結果

DSS処置されたマウスはコントロール群 (普通水処理) に比べて、10日目をピークに20%程度の体重減が見られ、それに呼応するように末梢血中の赤血球およびヘモグロビンが有意に減少した。一方、血小板は13日目において有意な上昇が見られ、これまでの報告の通り腸管炎症が誘導されたことが確認された。これらの変化は一過性であり、体重減少が正常化する20日目にはすべての血液パラメータはコントロール群とほぼ同程度に回復した。リンパ節 (腋窩、腸管)、脾臓、骨髄に存在するT、B、骨髄球系細胞の割合をフローサイトメトリーで解析したところ、脾臓では成熟骨髄球系細胞が減少したの

に対して、腸管リンパ節と骨髄において未熟な骨髄球系細胞の顕著な増加が見られた。未熟な細胞増加は骨髄造血を必要とすることが考えられたため、造血幹細胞や前駆細胞(MPP, CMP, GMP, MEP)などの未熟な造血細胞分画を各臓器で解析した。その結果、骨髄や脾臓での造血幹細胞の数や割合に変化は見られないものの、巨核球や赤芽球の前駆細胞であるMEPの増加が見られた。さらに、血中や腸管リンパ節におけるMPPの割合および数がDSS処置により顕著に増加した。

#### 4. 考察

以上の結果は、腸管局所で炎症が起こる際には、遠位の骨髄または脾臓に存在する未熟な造血細胞が活性化されることを強く示唆している。何らかの因子、おそらくサイトカインやケモカインなどの液性因子を介して造血組織であるその活性化の結果、未熟な造血細胞の細胞増殖や遊走を誘導し、炎症局所で必要とされる細胞への分化を促進することが予想される。今後は、その分子メカニズムについて、イメージング、骨髄移植、分化培養などを利用して詳細な解析を行う予定である。また現在、血管と血球細胞に対する特異的抗体を用いて、各臓器における血球細胞の局在を3次元的に可視化することを進めているところである。さらに、疫学的研究からクローン病などの自己免疫疾患や感染に伴う慢性炎症と造血器腫瘍発症の強い相関性が示唆されたことから(Kristinsson SY, J Clin Oncol. 2011 and Haematologica 2010)、慢性炎症シグナルが造血幹細胞の悪性転換に関与することが予想される。この仮説に基づき、慢性炎症関連分子がHSC機能恒常性を変容させ、最終的にHSCの悪性転換から腫瘍化に至る機序を解明する予定である。

本研究で用いた化合物(DSS)による腸管炎症はクローン病に近い病態を示す動物モデルであり、臓器組織的な炎症が起こった際に免疫細胞を供給する造血応答がどのように行われ、その機能が変化していくのか、多臓器連関も含めた高次の臓器コミュニケーションを介した恒常性維持機構および組織修復の一旦を明らかにするものと期待される。また、このモデルではDSSの投与期間を変えるだけで、急性と慢性炎症を個別に誘導できる良いモデルであり、急性炎症と慢性炎症のそれぞれが免疫・造血などの組織活性化または再生・修復にもたらす利益・不利益な効果を切り分けることができると考えられ、組織修復や外敵排除に対する有益な炎症反応から、異常増殖・分化などの有害な効果を排除する新たな炎症制御法の確立につながると期待される。

#### 5. 発表論文、参考文献

Nagai Y, Garrett KP, Ohta S, Bahrn U, Kouro T, Akira S, Takatsu K, Kincade PW.

Toll-like receptors on hematopoietic progenitor cells stimulate innate immune system replenishment. *Immunity*. 2006 Jun;24(6):801-12.

Takizawa H, Fritsch K, Kovtonyuk LV, Saito Y, Yakkala C, Jacobs K, Ahuja AK, Lopes M, Hausmann A, Hardt WD, Gomariz Á, Nombela-Arrieta C and Manz MG. Pathogen-induced TLR4-TRIF innate immune signaling in hematopoietic stem cells promotes proliferation but reduces competitive fitness. *Cell Stem Cell*, 2017 Aug 3;21(2):225-240. e5. doi: 10.1016/j.stem.2017.06.013. Epub 2017 Jul 20.

Takizawa H, Boettcher S, Manz MG. Demand-adapted regulation of early hematopoiesis in infection and inflammation. *Blood*. 2012 Mar 29;119(13):2991-3002. doi: 10.1182/blood-2011-12-380113. Epub 2012 Jan 13.

Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR, Landgren O, Goldin LR. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic

syndromes. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2897-903. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8540. Epub 2011 Jun 20.

Kristinsson SY, Landgren O, Samuelsson J, Björkholm M, Goldin LR. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2010 Jul;95(7):1216-20. doi: 10.3324/haematol.2009.020412. Epub 2010 Jan 6.