



令和4年9月26日

報道機関 各位

熊本大学

胎児期に血液細胞が生まれるしくみを解明
～造血幹細胞と造血前駆細胞の起源は独立していた～

(ポイント)

- マウス胎児期の血液細胞の大部分は、造血幹細胞とは別に独立して、血管内皮細胞から生みだされていることを明らかにしました。
- *Evil*遺伝子の発現量の差により、造血幹細胞、および造血前駆細胞の生まれる数が調整されていることが分かりました。
- 今回得られた知見は、造血幹細胞の試験管内誘導法の開発につながると考えられます。

(概要説明)

哺乳類の成体において、血液細胞の大部分は、骨髄内に存在する造血幹細胞から作りだされていますが、胎児期では、血液産生は主に肝臓で行われます。胎児期の肝臓では、成体の骨髄内と同様に、造血幹細胞、分化能力が限定された種々の造血前駆細胞、成熟血液細胞（赤血球、白血球など）が観察されることから、これまでは肝臓でも造血幹細胞によって作りだされた血液細胞の階層性が存在すると信じられていました。

今回、熊本大学国際先端医学研究機構（IRCMS）幹細胞制御研究室の横溝智雅研究員（現・東京女子医科大学 講師）、須田年生卓越教授らのグループは、熊本大学発生医学研究所、熊本大学生命資源研究・支援センター、シンガポール国立大学、東京大学、慶應義塾大学、順天堂大学との共同研究で、マウス胎児の肝臓で観察される血液細胞の大部分は、造血幹細胞とは別に独立して発生していることを発見しました。本研究成果は、発生過程における幹細胞の役割について再考を促すものであり、令和4年9月14日にオンライン公開され、同22日に発行される学術雑誌「Nature」に掲載されました。

※本研究成果は、文部科学省科学研究費助成事業、公益財団法人先進医薬研究振興財団、一般社団法人日本血液学会、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人住友財団、熊本大学発生医学研究所高深度オミクス医学研究拠点ネットワーク形成事業、National Medical Research Council（シンガポール）の支援により得られたものです。

(説明)

[背景]

白血病などの血液疾患に対する治療のひとつとして、骨髄移植が行われています。これは、骨髄中に存在する造血幹細胞が有する「すべての血液細胞を作る能力」を利用したものであり、移植された造血幹細胞は、一旦壊された造血システムを再構築することができます。造血システムは、造血幹細胞を頂点とした階層性を有しています。まず、造血幹細胞から分化能力が限定された種々の造血前駆細胞が作られ、さらにこれら造血前駆細胞から機能の特化した成熟血液細胞（赤血球、白血球など）へと順々に分化していきます。このような階層構造を反映して、成体の骨髄内は、造血幹細胞に由来する造血前駆細胞や成熟血液細胞で満たされています。

哺乳類の成体における造血幹細胞は、胎児期の血管壁に由来します(図1)。造血性血管内皮細胞と呼ばれる平坦な内皮細胞が、丸い血液細胞へと変化した後、血管の内側に付着する形で細胞塊（血液細胞クラスター）を形成します。この血液細胞クラスターの中に含まれるプレ造血幹細胞（造血幹細胞の起源細胞）が肝臓へと移動し、造血幹細胞へと成熟していきます。この後に造血前駆細胞を作りはじめると考えられています。

肝臓は胎児期の主要な造血器官であり、成体の骨髄と同様に造血幹細胞、造血前駆細胞、成熟血液細胞で満たされています。このことから、これまで、胎児の肝臓でも、造血システムの頂点に立つ幹細胞が、成熟した血液細胞を造ると信じられていました。ただし、ここで問題になってくるのは造血システムを作りあげるスピードです。体が急速に大きくなる胎児期では、造血システム全体も急速に拡張していきます。つまり、成熟血液細胞の産生（造血幹細胞の分化）と同時に、造血幹細胞自体の数を増やす自己複製が必要となります。造血幹細胞にとって、自己複製と分化は相反する現象と考えられており、これらを胎児期の短期間で両立させていく仕組みはこれまで明らかになっていませんでした。

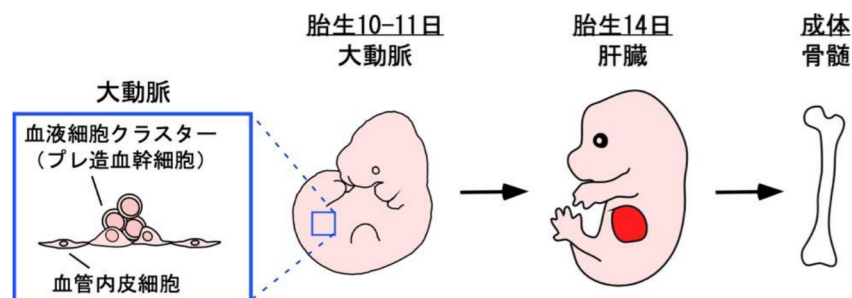


図1 造血幹細胞の発生・移動過程

造血幹細胞のもとになる細胞（プレ造血幹細胞）は 大動脈の特殊な血管内皮細胞から産み出され、血液細胞クラスターを形成する。このうちの一部が造血幹細胞となり、肝臓、骨髄へと移動していくとされている。

[研究の内容と成果]

研究グループは、胎児期の肝臓内における造血システムを解明するために以下の3つの実験を行いました。

① マウスの細胞系譜追跡実験

造血幹細胞を含む造血システム全体が胎児期にどのように現れるかを明らかにするために、マウスでの細胞系譜追跡実験を行いました。血液細胞クラスターを遺伝学的に標識することにより、血液細胞クラスターを構成する細胞が、将来どのような細胞になるのかを調べることができます。追跡実験の結果、造血幹細胞と造血前駆細胞はそれぞれ独立して発生すること、つまり、造血幹細胞がすべての血液細胞を作っているわけではなく、胎児期の肝臓の階層構造の形成にはほとんど関与していないことが明らかになりました。

② 因子探索

つづいて研究グループは、造血幹細胞と造血前駆細胞を作り出す起源細胞群を新たにプレ造血幹・前駆細胞と名付け、この細胞群の中で造血幹細胞への運命付けをする因子の探索を行いました。その結果、プレ造血幹・前駆細胞群の中に転写因子Evi1の発現の濃度勾配が存在し、Evi1発現の高い細胞が造血幹細胞に、Evi1発現の低い細胞は造血前駆細胞になることを突きとめました。さらに、Evi1をプレ造血幹・前駆細胞で過剰に発現させると、本来造血前駆細胞になるべき細胞が、造血幹細胞になることもわかりました。

③ マウス胎児の肝臓内造血幹細胞の追跡実験

最後に、胎児肝臓内の造血幹細胞のその後の振る舞いについて追跡実験を行いました。その結果、胎生後期の造血幹細胞は自己複製のみを行い、下流の造血前駆細胞を供給していないことがわかりました。つまり、胎児期のほとんどすべての血液細胞は、造血幹細胞に由来していませんでした（図2）。

上述の結果から、胎児期においては、造血幹細胞の関与なしで造血前駆細胞を作ることによって迅速に造血システムを構築していること、さらに造血幹細胞は自己複製に専念することで造血システム全体の拡張に対応していることが明らかになりました。本研究によって明らかになった胎児期特有の巧妙な仕組みは、発生過程におけるこれまでの幹細胞の役割について再考を促すことになるとおもわれます。

[展開]

現在、移植に必要な造血幹細胞は健常者からの採取に依存しており、慢性的な供給不足が課題です。この課題を克服するために、ES細胞からの造血幹細胞の試験管内誘導の試みが1990年代から精力的に行われてきました。しかしながら、外来遺伝子の導入なしで多能性幹細胞（ES細胞やiPS細胞）から造血幹細胞を試験管内で誘導することには未だ成功していません。その原因のひとつとして、胎生期における造血幹細胞の発生機構への理解不足が挙げられています。本研究から得られた知見を利用して、これまでになかった新たな誘導法の開発が期待されます。

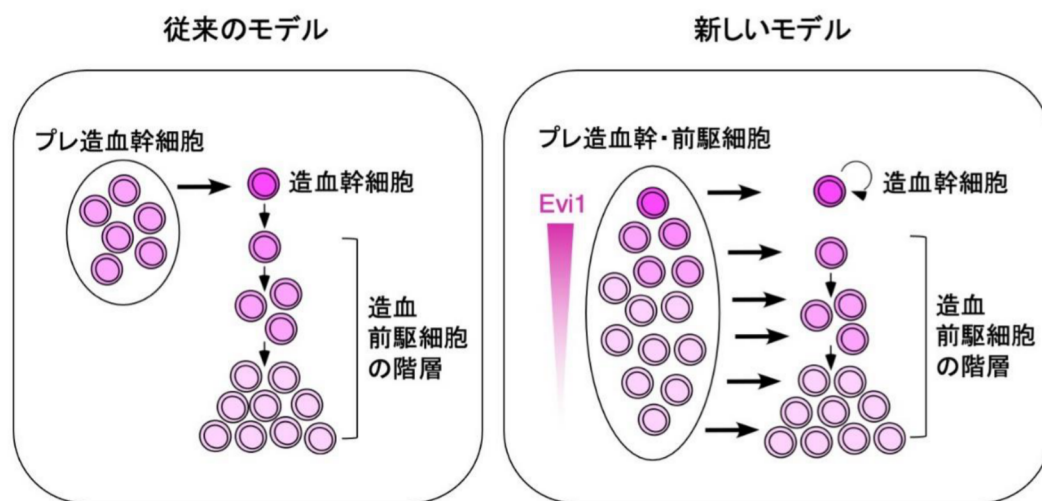


図2 造血システム発生のモデル

[用語解説]

- ・造血幹細胞：すべての血液細胞のもとになる細胞。
- ・造血前駆細胞：造血幹細胞が成熟血液細胞（赤血球、白血球など）へと分化する過程において、中間段階に存在する細胞。造血幹細胞にくらべて分化能力が限定されている。

(論文情報)

論文名：Independent origins of fetal liver hematopoietic stem and progenitor cells

著者：Tomomasa Yokomizo^{1,2*}, Takako Ideue¹, Saori Morino-Koga³, Cheng Yong Tham⁴, Tomohiko Sato⁵, Naoki Takeda⁶, Yoshiaki Kubota⁷, Mineo Kurokawa⁵, Norio Komatsu⁸, Minetaro Ogawa³, Kimi Araki⁶, Motomi Osato^{1,4}, Toshio Suda^{1,4*}

(*責任著者)

所属：¹熊本大学国際先端医学研究機構 幹細胞制御、²東京女子医科大学 解剖学（顕微解剖学・形態形成学）、³熊本大学発生医学研究所 組織幹細胞分野、⁴シンガポール国立大学がん科学研究所、⁵東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科、⁶熊本大学生命資源研究・支援センター 疾患モデル分野、⁷慶應義塾大学医学部 解剖学、⁸順天堂大学 血液内科

掲載誌：Nature

doi：10.1038/s41586-022-05203-0

URL：https://www.nature.com/articles/s41586-022-05203-0

【お問い合わせ先】

熊本大学国際先端医学研究機構 (IRCMS)

担当：坂井・渡辺

電話：096-373-6848

e-mail: ircms@jimu.kumamoto-u.ac.jp