

血液疾患における造血幹細胞ニッチ

國崎, 祐哉
九州大学大学院医学研究院臨床検査医学分野

<https://doi.org/10.15017/7343654>

出版情報：福岡醫學雜誌. 114 (4), pp.114-122, 2025-03-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



総 説

血液疾患における造血幹細胞ニッチ

九州大学大学院医学研究院 臨床検査医学分野

國 崎 祐 哉

はじめに

生涯にわたって血液細胞の供給を行う造血幹細胞の機能は、骨髄内の特殊な環境（造血幹細胞ニッチ）により緻密かつ繊細な制御を受け保たれている。造血幹細胞ニッチの構成細胞の1つである間葉系幹細胞は、造血幹細胞の維持に必須の因子を多く産生し、造血幹細胞と間葉系幹細胞の相互作用が骨髄造血を維持するために非常に重要であり（間葉系ニッチ）¹⁾、この間葉系ニッチの加齢に伴う機能的変化という外的要因が加齢にともなう造血機能の低下の原因となっている可能性が挙げられる。また、「ニッチ」の変化が造血細胞の悪性形質転換を誘導、促進する可能性も示されており、その機序も、増殖プールサイズの増加、遺伝子不安定化による遺伝子変異の集積、クローン造血の誘導など非常に複雑である。マウスモデルを用いた実験で、細胞傷害や加齢が引き起こす炎症性変化は、造血器腫瘍発症の母地（造血幹前駆細胞の悪性形質転換やクローン選択を促進する「変異原性微小環境」）を形成する一因となることも示唆されている。骨髄間葉系幹細胞は、慢性GVHD治療薬として実臨床で使用されているように免疫調整作用を持つことも知られており、間葉系ニッチ細胞の数的もしくは質的变化が、造血器腫瘍発症の母地となる炎症性変化に過程に関与すると予想される。前白血病状態と位置づけられている骨髄異形成症候群（Myelodysplastic syndrome: MDS）は、高齢者にその発症がほぼ限られているため、骨髄環境の加齢変化と造血疾患の発症は密接に関連していると考えられる。

1. マウスモデルを用いた正常造血幹細胞ニッチ研究

ヒトにおける造血微小環境の機能的解析は、検体採取の面からも、困難であるため、マウスモデルを用いた研究が多く行われている。造血幹細胞の機能を制御する因子としては、CXCL12, stem cell factor (SCF), angiopoietin-1, osteopontinなどが知られており、造血幹細胞ニッチの構成細胞は、これらの因子の産生源として同定されている。マウスの骨髄では、Nestin-GFP陽性細胞²⁾³⁾、CD45-Tie2-CD90-CD51 + CD105 + 細胞⁴⁾、CXCL12 abundant reticular (CAR) 細胞⁵⁾、レプチン受容体陽性細胞⁶⁾、Prx-1陽性細胞由来のPDGFR α + Sca-1 + (P α S) 細胞⁷⁾などの間質細胞がこれらの因子の産生源として同定され、間葉系幹/前駆細胞活性という共通の性質を示すことから、骨髄に存在する間葉系幹細胞が、造血微小環境において重要な細胞の一つであることは、世界的にもコンセンサスが得られている。また、血管内皮特異的なこれらの因子の欠損させる遺伝子組換えマウスにおいて造血幹細胞の数や活性が減少することより、血管内皮細胞も産生源であり、単一の細胞群だけでなく、多様な細胞から構成される環境により造血は巧妙かつ繊細に制御されていると考えられている。間葉系幹細胞とは、自己複製能、主な間葉系細胞（骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞）への分化能を有する細胞である。この間葉系細胞は、骨髄間質中にも存在し、骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞の前駆細胞の供給源として、恒常性の維持かつ傷害組織の修復に重要な働きを持つ「造血支持」かつ「組織修復細胞」としての役割を果たす細胞である。間葉系幹細胞機能障害は、加

齢に伴って認められる骨粗鬆症や軟骨減少、体脂肪増加との関連が示唆されるが、その機能異常と造血障害との関連は不明であった。筆者らのグループが、造血器疾患を生み出す骨髄微小環境因子を明らかにする事を目指し、加齢マウスにおける間葉系幹細胞の機能変化を詳細に解析した研究を次項で紹介する。

2. 加齢による間葉系ニッチの機能低下と造血障害

筆者らは、加齢によるこの間葉系ニッチの機能変化を明らかにするために、7週齢と120週齢のマウス骨髄より分離した間葉系幹細胞の遺伝子発現解析を行った。120週齢マウスの骨髄から採取した間葉系幹細胞においては、骨分化関連遺伝子の発現の著明な低下に加えて、テロメア保護分子 POT1a (Protection of telomere 1a) の発現の著明な低下が認められた。この POT1a は、シェルタリン複合体の構成分子として、テロメアにおける DNA 損傷反応を防止する一本鎖 DNA 結合タンパク質である。この POT1a を加齢マウスの骨髄から採取した間葉系幹細胞に強制発現させることで、低下していた骨分化マーカーの回復が認められたことより、加齢因子の1つであり、POT1a によるテロメア保護は、骨髄間葉系幹細胞の骨分化能維持に重要であることが確認された。間葉系幹細胞から POT1a を欠損させたマウス (NG2-cre/POT1a^{flox/flox}) を作製したところ、骨髄球系に偏った造血、骨形成不全を認めるなど、老化における変化と類似した表現系を示した⁸⁾。POT1a 欠損骨髄間葉系幹細胞では、ミトコンドリアにおける酸化リン酸化の障害を認め、その機能異常の一因と考えられる。ミトコンドリア DNA の維持に必須のミトコンドリア転写因子 A (mitochondrial transcription factor A : TFAM) を過剰発現させたマウスは、心不全の発症や肥満が抑制され、TFAM は、老化を抑制する働きを持つ可能性が示されている。更に、TFAM 高発現マウス脂肪組織由来の間葉系幹細胞が産生する細胞外小胞 (Extracellular vesicles ; EVs) が、ミトコンドリアの活性化を介して、褐色脂肪細胞への分化を誘導し、抗肥満・抗老化効果を示すことも報告され、

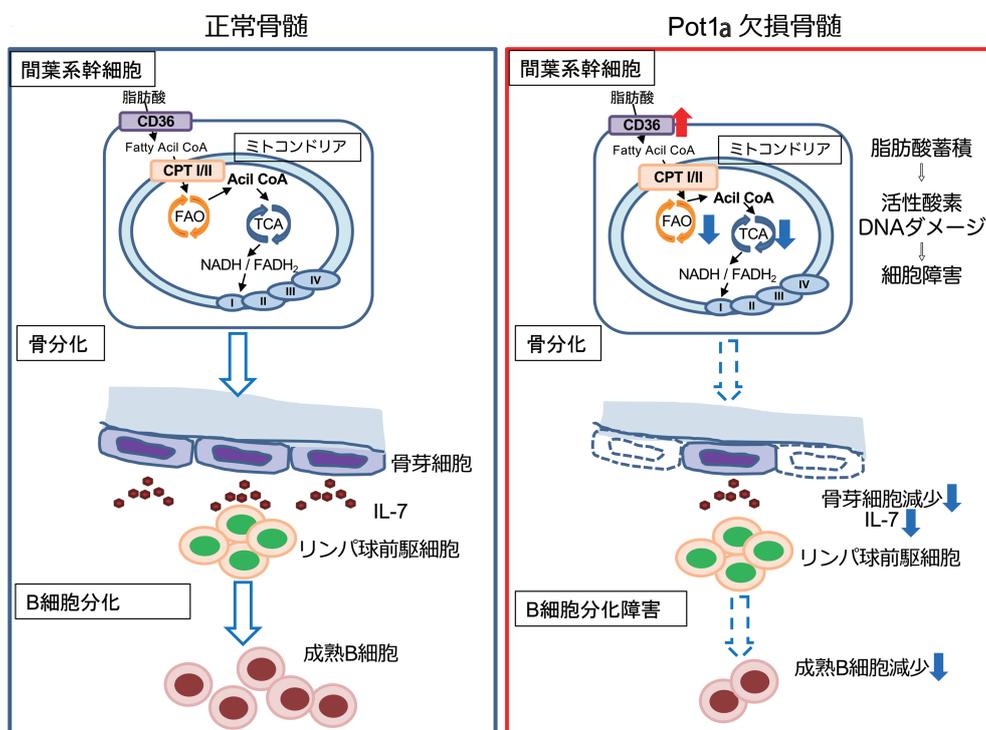


図1 骨髄間葉系ニッチの加齢モデル

骨髄間葉系幹細胞において POT1a を欠損させると、ミトコンドリア機能障害を来とし、細胞内に取り込んだ脂肪酸からエネルギー産生を行うことが出来ず、細胞内脂肪酸の蓄積が起こる。その結果、活性酸素の過剰発生、DNA ダメージを受け、骨分化能が阻害される。POT1a を欠損させた間葉系幹細胞からなる骨髄微小環境では、B 細胞分化の選択的な障害を来す。

この EVs が抗老化物質を含む可能性も示されている⁹⁾。以上の結果を踏まえ、ミトコンドリア機能を改善することに注目した抗加齢物質の探索から造血器疾患の新規治療法の開発を目指し現在研究を進めている。

3. 骨髄異形成症候群 (MDS) における骨髄微小環境

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome ; MDS) は、異常な造血幹細胞クローンの増加に起因する疾患であり、白血病への移行もしばしば認められる。その発症は、造血幹細胞クローンだけでなく、骨髄間質の異常にも因ると考えられており、歴史的にも骨髄異形成症候群患者骨髄における骨髄構造の組織学的変化が報告されている。微小巨核球の集簇、ALIP (Abnormal Localization of Immature Precursors) と呼ばれる骨髄球系統異常、骨梁近くで認められる成熟障害を伴う赤血球島 (erythroid island) など血球細胞の局在構造の異常に加えて、類洞構造の破壊や拡張、線維化など骨髄微小環境の変化も認められる。また、マクロファージ、リンパ球の増加など、著明な炎症の存在を示す所見が得られることもある¹⁰⁾¹¹⁾。組織学的変化に加えて、血球、間質細胞を含む多種類の細胞由来と考えられる炎症性サイトカイン (TNF- α , IL1 β , IL-6 など) の増加を示すデータが数多く報告されており、これらは MDS における血球細胞のアポトーシス (無効造血) に関与する事が示唆されている¹²⁾。このように、MDS 患者骨髄では多様な変化が認められるが、どの因子が造血支持能の低下を生み出すのかは、未だ結論が得られておらず、また、これらの変化が MDS の病態形成に寄与しているか、もしくは異常血球細胞クローンの増殖によって引き起こされた反応性のものかについては、結論が得られていない。

4. 癌細胞によるニッチのリモデリング

近年、複数のグループより白血病細胞が造血幹細胞ニッチを質的に変化させることが報告されている。Passegue らのグループは、マウス慢性骨髄性白血病モデルである BCR/ABL 陽性腫瘍細胞が、正常造血幹細胞ニッチを構成する間葉系幹細胞の骨系統への分化を促進させることで、白血病細胞の増殖を促進し、正常造血を抑制するように微小環境を変化させることを証明した¹³⁾。Hong らのグループも白血病前駆細胞も同様にニッチを再構築し、自身を静止状態に保つことで、化学療法から逃れていることを示してい

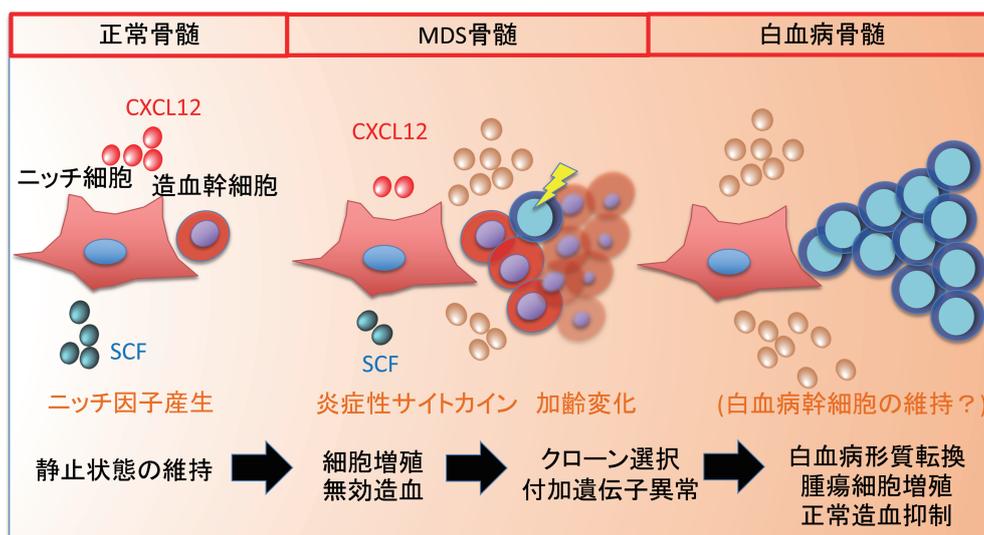


図2 MDS 病態、白血病への進展過程における骨髄微小環境の役割 (多段階モデル)

正常骨髄において造血幹細胞は静止状態に保たれており、余分な細胞分裂による疲弊や付加的遺伝子変異獲得を起こさないよう保護されている (造血幹細胞ニッチ)。骨髄微小環境の加齢や炎症反応により造血幹細胞は増殖と同時にアポトーシスシグナルの活性化を受け無効造血の原因となると考えられている (MDS ニッチ)。その増殖過程で、造血幹細胞 (前駆細胞) へ様々な遺伝子変異が付加、集積され、分化異常を伴う自立増殖能を獲得し白血病へ進展する。

る¹⁴⁾. Frenette らのグループは、マウス急性白血病モデルである MLL-AF9 細胞株を移植したマウスでは、間葉系幹細胞の増殖・分化が亢進しており、その結果造血障害を来すことを報告している¹⁵⁾. 更に、Mendez-Ferrer らのグループは、ヒト JAK2 (V617F) 変異型を発現する骨髄増殖性腫瘍モデルマウスでは、腫瘍細胞は IL-1 β を産生することにより骨髄中の神経を傷害し、その結果、間葉系幹細胞をアポトーシスに誘導することで減少させ、その正常造血幹細胞ニッチの機能を抑制し、腫瘍の進展を促すような環境へと形質転換させることを報告している¹⁶⁾.

さらに Nowak らは、ヒト骨髄異形成症候群細胞も、同患者から採取した間葉系間質細胞を同時に移植することにより、マウスでの病態再生 (patient-derived xenografts) が容易となることを報告している¹⁷⁾.

これまでの研究成果を総合すると、「ニッチ」細胞の変化が、白血病へと進展する多段階過程の一つの初期変化であるという様な MDS の病態モデルが提唱される (図 2). この多段階過程は非常に複雑かつ血球系、非血球系細胞と様々な細胞における変化が含まれており、正常組織および MDS 組織を構成するそれぞれの細胞の詳細な解析が待たれる.

おわりに

以上述べてきたマウスモデルによる研究データより、骨髄微小環境が造血幹細胞を含めた血球細胞の機能、造血維持に重要であることに異論はないと思われる. 加えて、加齢に伴う微小環境「ニッチ」の変化が、造血器疾患の発症や進行など、造血器腫瘍発症の要因の一つになっている可能性が示唆される. 骨髄には、本稿で主に述べた間葉系幹細胞以外にも、血管や神経、細胞外間マトリックスも存在しており、複雑な微小環境を構成しているため、それらの構造的、機能的変化についても検討を加える必要がある.

参 考 文 献

- 1) Kunisaki Y and Frenette PS : The secrets of the bone marrow niche : Enigmatic niche brings challenge for HSC expansion. *Nat Med.* 18 : 864-865, 2012.
- 2) Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom AR, Macarthur BD, Lira SA, Scadden DT, Ma'ayan A, Enikolopov GN and Frenette PS : Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature.* 466 : 829-834, 2010.
- 3) Kunisaki Y, Bruns I, Scheiermann C, Ahmed J, Pinho S, Zhang D, Mizoguchi T, Wei Q, Lucas D, Ito K, Mar JC, Bergman A and Frenette PS : Arteriolar niches maintain haematopoietic stem cell quiescence. *Nature.* 502 : 637-643, 2013.
- 4) Pinho S, Lacombe J, Hanoun M, Mizoguchi T, Bruns I, Kunisaki Y and Frenette PS : PDGFR α and CD51 mark human nestin+ sphere-forming mesenchymal stem cells capable of hematopoietic progenitor cell expansion. *J Exp Med.* 210 : 1351-1367, 2013.
- 5) Sugiyama T, Kohara H, Noda M and Nagasawa T. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity.* 25 : 977-988, 2006.
- 6) Ding L, Saunders TL, Enikolopov G and Morrison SJ : Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature.* 481 : 457-462, 2012.
- 7) Greenbaum A, Hsu YM, Day RB, Schuettpelz LG, Christopher MJ, Borgerding JN, Nagasawa T and Link DC : CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance. *Nature.* 495 : 227-230, 2013.
- 8) Nakashima K, Kunisaki Y, Hosokawa K, Gotoh K, Yao H, Yuta R, Semba Y, Nogami J, Kikushige Y, Stumpf P, BD. M, Knang D, Akashi K, Ohga S and Arai F : POT1a deficiency in mesenchymal niches perturbs B-lymphopoiesis. *Commun Biol.* 6 : 996, 2023.
- 9) Fujii M, Setoyama D, Gotoh K, Dozono Y, Yagi M, Ikeda M, Ide T, Uchiumi T and Kang D : TFAM expression in brown adipocytes confers obesity resistance by secreting extracellular vesicles that promote self-activation. *iScience.* 25 : 104889, 2022.
- 10) Bartl R, Frisch B and Baumgart R : Morphologic classification of the myelodysplastic syndromes (MDS) : combined utilization of bone marrow aspirates and trephine biopsies. *Leuk Res.* 16 : 15-33, 1992.
- 11) Mangi MH and Mufti GJ : Primary myelodysplastic syndromes : diagnostic and prognostic significance of

- immunohistochemical assessment of bone marrow biopsies. *Blood*. 79 : 198-205, 1992.
- 12) Epling-Burnette PK and List AF : Advancements in the molecular pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 16 : 70-76, 2009.
 - 13) Schepers K, Pietras EM, Reynaud D, Flach J, Binnewies M, Garg T, Wagers AJ, Hsiao EC and Passegue E : Myeloproliferative neoplasia remodels the endosteal bone marrow niche into a self-reinforcing leukemic niche. *Cell Stem Cell*. 13 : 285-299, 2013.
 - 14) Duan CW, Shi J, Chen J, Wang B, Yu YH, Qin X, Zhou XC, Cai YJ, Li ZQ, Zhang F, Yin MZ, Tao Y, Mi JQ, Li LH, Enver T, Chen GQ and Hong DL : Leukemia propagating cells rebuild an evolving niche in response to therapy. *Cancer Cell*. 25 : 778-793, 2014.
 - 15) Hanoun M, Zhang D, Mizoguchi T, Pinho S, Pierce H, Kunisaki Y, Lacombe J, Armstrong SA, Duhrsen U and Frenette PS : Acute myelogenous leukemia-induced sympathetic neuropathy promotes malignancy in an altered hematopoietic stem cell niche. *Cell Stem Cell*. 15 : 365-375, 2014.
 - 16) Arranz L, Sanchez-Aguilera A, Martin-Perez D, Isern J, Langa X, Tzankov A, Lundberg P, Muntion S, Tzeng YS, Lai DM, Schwaller J, Skoda RC and Mendez-Ferrer S : Neuropathy of haematopoietic stem cell niche is essential for myeloproliferative neoplasms. *Nature*. 512 : 78-81, 2014.
 - 17) Medyouf H, Mossner M, Jann JC, Nolte F, Raffel S, Herrmann C, Lier A, Eisen C, Nowak V, Zens B, Mudder K, Klein C, Oblander J, Fey S, Vogler J, Fabarius A, Riedl E, Roehl H, Kohlmann A, Staller M, Haferlach C, Muller N, John T, Platzbecker U, Metzgeroth G, Hofmann WK, Trumpp A and Nowak D : Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit. *Cell Stem Cell*. 14 : 824-837, 2014.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

著者プロフィール

國崎 祐哉 (くにさき ゆうや)

九州大学教授 (大学院医学研究院 臨床検査医学分野). 医学博士.

◆**略歴** 2000年九州大学医学部卒業. 2006年同大大学院医学研究院博士課程終了. 2007年よりマウントサイナイ医科大学およびアルバートアインシュタイン医科大学研究員 (日本学術振興会海外特別研究員). 2014年九州大学病院遺伝子細胞療法部 助教. 2023年より現職.

◆**研究テーマと抱負** イメージングやマルチオミクス技術を用いた造血微小環境の解析. これまでの研究で確立したイメージング技術とバイオインフォマティクスを組み合わせ, AIによる機械学習を導入し, 造血器疾患だけでなく, 癌をはじめとした他の疾患病態解明に貢献したいと考えている.

◆**趣味** スポーツ全般 (最近はランニング).

Hematopoietic Stem Cell Niches in Hematological Disorders

Yuya KUNISAKI

*Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

Abstract

Functions of hematopoietic stem cells (HSCs) required for the hematopoietic homeostasis are tightly regulated by their unique microenvironments (niches) in bone marrow. Previous studies have revealed that bone marrow mesenchymal stem cells are an essential player to keep HSCs quiescent that is a key behavior of stem cells to protect them from being exhausted and malignant transformation by exogenous insults. This article will review our studies and recent literature that argue about the contribution of bone marrow microenvironments altered with aging to the pathogenesis, clonal evolution and leukemic transformation in myelodysplastic syndrome (MDS).

Key words : aging, microenvironments, niche, hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, myelodysplastic syndrome