

多臓器間ネットワークに支えられる造血免疫システム

片山 義雄

神戸大学医学部附属病院血液内科講師
科学技術振興機構さきがけ研究者（兼任）

血液細胞は骨の中にある骨髄で作られます。個体の一生にわたって一定の血液細胞を供給し続けるには、全ての血球のもとになる造血幹細胞が至適なスピードで分化・増殖と同時に自己複製を骨髄内で行っていなければなりません。また、白血病や再生不良性貧血などの難治性造血器疾患に対する根治療法として骨髄移植が世界中で行われていますが、これは健常人の骨髄細胞を患者末梢血へ点滴する事で、移植細胞中に含まれている造血幹細胞が自分の本来の家である骨髄に自然に定着し、造血を再開することで成り立ちます。これら幹細胞本来の性質を発揮できる骨髄内での環境（場）をニッチと呼びます。逆に、サイトカインgranulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)を健常人に投与することによりニッチから造血幹細胞を遊離させ、末梢血へ流出（動員と呼ばれる現象）した造血幹細胞を集めて骨髄移植の代わりに移植ソースとして用いる末梢血幹細胞移植が、欧米では既に骨髄移植にかわり標準治療となり、本邦でも骨髄バンク登録のボランティアドナーにも適応となりました。このように、血液内科臨床の場ではニッチの性質を利用した医療が当たり前のように行われていますが、その実、これらの診療において実際にニッチになにが起きているのかについては殆ど知られていません。

造血幹細胞の運命を、ニッチと更にそれを制御する機構が握っている構図が最近の研究で明らかになってきています。間葉系幹細胞からその分化系列である骨芽細胞、更にその最終分化細胞である骨組織に埋もれた骨細胞まで、ニッチ細胞ないしはその制御細胞として同定されている集団に様々な形で神経支配が及んでいることを示す知見が、我々の研究を始めとして集積されてきており、我々はこれを **Brain-Bone-Blood integration** と呼んでいます。

更に、骨髄で造血幹細胞からリンパ系に派生した前駆細胞は、骨髄ではB細胞に、胸腺ではT細胞の分化増殖にそれぞれ特化された支持細胞に制御されていますが、これらリンパ系のニッチを骨髄ではなく「骨」組織が支配している構図を我々は見いだしています。この機構は同時に脳と協調した肝臓を含めた体全体の脂肪蓄積の調整とも深く関係しているようです。骨が重力感知装置であることを考えると、宇宙飛行士や寝たきりの高齢者の骨粗鬆症や免疫異常などとの関連も見えてきます。

本講演では、これら多臓器間ネットワークに造血や免疫構築システムが支えられる構図について我々の知見を中心に概説します。