



分野: 生命科学・医学系 キーワード: 骨髄造血、自然リンパ球、顆粒球単球コロニー刺激因子(GM-CSF)

抗がん剤後の骨髄回復を促す新たなメカニズムを発見！ ～自然リンパ球による緊急回復スイッチの作動～

【研究成果のポイント】

- ◆ 抗がん剤投与の副作用によって骨髄内の多くの血球細胞が死滅し、骨髄環境が危機的状況になる。その中でも B 細胞前駆細胞が死ぬときに放出されるサイトカインという物質が、骨髄内の 2 型自然リンパ球(group 2 innate lymphoid cell; ILC2)^{*1} を活性化させて GM-CSF (顆粒球単球コロニー刺激因子: granulocyte macrophage colony stimulating factor)^{*2} の生産を誘導し、これが緊急回復スイッチとして血球細胞の増殖を促す。即ち 2 型自然リンパ球は周りの死んだ細胞から“骨髄危機状況・細胞死シグナル”を受けて性質を変化させ、骨髄機能回復に関わることが分かった。
- ◆ 2 型自然リンパ球を体外で増やし、抗がん剤投与後のマウスに移植することで、血球細胞の回復が早まることが分かった。これらの発見は、抗がん剤治療や骨髄移植後の白血球減少症の治療に繋がる可能性がある。

❖ 概要

大阪大学 大学院医学系研究科の藤孝雄 助教、石井優 教授(免疫細胞生物学)らの研究グループは、骨髄中の 2 型自然リンパ球が、抗がん剤治療後の骨髄傷害を感知し、顆粒球単球コロニー刺激因子(GM-CSF)を分泌することで血球数の回復に関わることを世界で初めて明らかにしました。

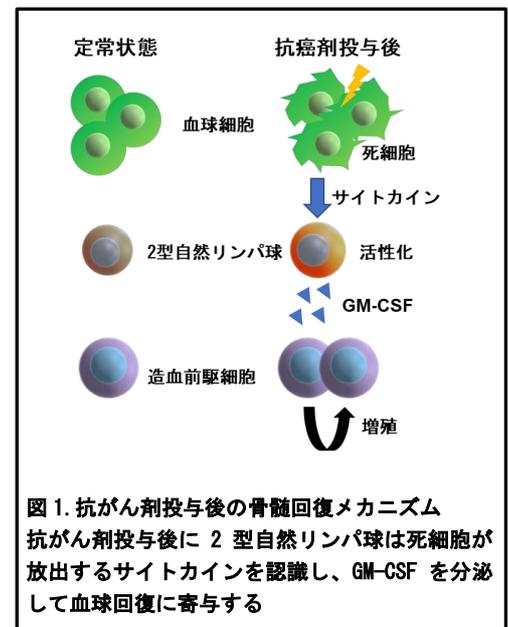
抗がん剤治療の副作用として白血球などの血球細胞は減少します。その後、骨髄内では生き残った造血前駆細胞^{*3} が盛んに分裂し、血球を増やそうとしますが、これまでそのメカニズムはよく分かっていませんでした。

今回、石井優 教授らの研究グループは、骨髄内に存在する免疫細胞の一種である 2 型自然リンパ球が、抗がん剤治療後に生き残った造血前駆細胞が増殖するよう働きかけていることを明らかにしました(図 1)。

研究グループは、抗がん剤治療後の骨髄に移植された造血前駆細胞の遺伝子発現を調べることによって、GM-CSF の刺激を受けて増殖していることを突き止めました。また、骨髄内の様々な細胞について、「1 細胞 RNA 解析^{*4}」という手法を用いることによって、免疫細胞の一種である 2 型自然リンパ球が GM-CSF を分泌していることを突き止めました。骨髄内の 2 型自然リンパ球は、普段 GM-CSF を分泌していませんが、抗がん剤の刺激を受けると性質を変化させて GM-CSF を分泌することが分かりました。2 型自然リンパ球をマウスの骨髄から採取して培養し、体外で増やし、抗がん剤投与後のマウスに移植することで、血球細胞の回復が早まることが分かりました。

今後、抗がん剤治療や骨髄移植後の白血球減少症の治療に繋がる可能性が期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「*Journal of Experimental Medicine* 誌」に、3月6日(土)(日本時間)に公開されます。



Press Release

❖ 研究の背景

白血球などの血球細胞は、骨髄内に存在する造血前駆細胞から産生されます。通常は作られる細胞と壊される細胞のバランスがとられ、骨髄の細胞数はほぼ一定の数に保たれています。しかし抗がん剤治療を受けると、副作用として骨髄中の血球細胞が大きく減少し、感染症リスクが上がってしまいます。そのため骨髄内では生き残った造血前駆細胞が盛んに分裂し、血球を増やそうとしますが、これまでそのメカニズムはよく分かっていませんでした。抗がん剤治療後の血球回復がどのようなメカニズムで起こるのかを明らかにすることによって、骨髄での造血システムの解明が進み、血球細胞を増やすことを目的とした臨床応用にも役立つと考えられます。

❖ 本研究の成果

石井教授らの研究グループは、生きた動物の生きた細胞を可視化する「生体イメージング技術」^{※5}を用いて、抗がん剤投与後の骨髄に移植された造血前駆細胞の動きが通常と異なることに着目しました。この造血前駆細胞の遺伝子発現を網羅的に調べることによって、抗がん剤投与後の骨髄環境から GM-CSF の刺激を受けて増殖していることが分かりました。「1 細胞 RNA 解析」という手法を用いて、各細胞の遺伝子発現を詳しく調べたところ、2 型自然リンパ球が GM-CSF を分泌していることを突きとめました(図 2)。このリンパ球は、普段活発に GM-CSF を分泌していませんが、骨髄の中で細胞死が起こるとそれを感知し、GM-CSF の遺伝子発現を上昇させることが分かりました。2 型自然リンパ球をマウスの骨髄から採取して培養し、体外で増やし、抗がん剤投与後のマウスに移植すると、造血細胞の回復が早まることが分かりました(図 3)。

❖ 本研究成果が社会に与える影響 (本研究成果の意義)

生体は元々、抗がん剤で傷ついた骨髄を再生させる能力がありますが、本研究はその再生メカニズムの一つを明らかにしました。本研究成果により、血球細胞を体外で増やす方法の開発や、抗がん剤治療や骨髄移植後の白血球減少症の治療法開発に役立つと考えられます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2021 年 3 月 6 日(土)(日本時間)に米国科学誌「*Journal of Experimental Medicine*」(オンライン)に掲載されます。

【タイトル】“Group 2 innate lymphoid cells support hematopoietic recovery under stress conditions”

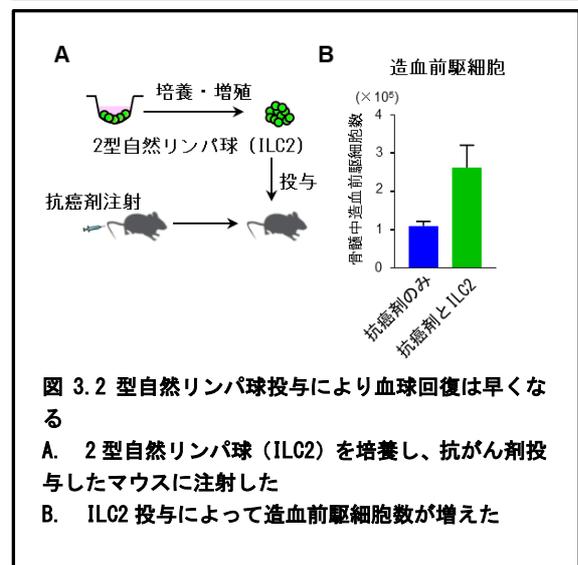
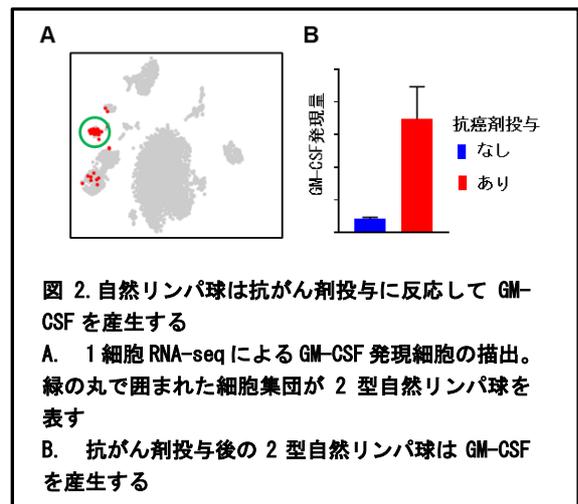
【著者名】数藤 孝雄^{1,2,3}, 本村 泰隆^{2,4,5}, 奥崎 大介^{6,7}, 長谷川 哲雄¹, 横田 貴史³, 菊田 順一^{1,2,8}, 粟生 智香^{1,8}, 水野 紘樹^{1,2}, 松井 崇浩^{1,9}, 元岡 大祐^{6,7}, 吉澤 亮輔¹, 長澤 丘司^{2,10}, 金倉 譲³, 茂呂 和世^{2,4,5}, 石井 優^{1,2,8}

【所属】

¹大阪大学 大学院医学系研究科 免疫細胞生物学

²大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

³大阪大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学





Press Release

- ⁴ 大阪大学 大学院医学系研究科 生体防御学
- ⁵ 理化学研究所 生命医科学研究センター 自然免疫システム研究チーム
- ⁶ 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター ヒト免疫学(単一細胞ゲノミクス)
- ⁷ 大阪大学 微生物病研究所 遺伝情報実験センター
- ⁸ 医薬基盤研究所 創薬イメージングプロジェクト
- ⁹ 大阪大学 大学院医学系研究科 病態病理学
- ¹⁰ 大阪大学 大学院医学系研究科 幹細胞生物学

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)の戦略的創造研究推進事業 CREST「生体制御の機能解明に資する統合 1 細胞解析基盤技術の創出」研究領域(研究総括:菅野純夫 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 非常勤講師)における「動く1細胞の「意思」を読み取る in vivo 網羅的動態・発現解析法の開発」(研究代表者:石井優 教授)(JPMJCR15G1)の一環として得られました。

❖ 用語説明

※1 2型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cell; ILC2)

インターロイキン(IL)-5、IL-13などのサイトカインを産生する自然免疫細胞の一種。寄生虫に対する防御や組織修復を担っているが、活性化によりアレルギー疾患を悪化させることもある。

※2 GM-CSF(顆粒球単球コロニー刺激因子:granulocyte macrophage colony stimulating factor)

顆粒球、マクロファージ、樹状細胞などの生存、増殖、分化を促すサイトカインの一つ。GM-CSFは造血前駆細胞に作用し、白血球数を増加させる。

※3 造血前駆細胞

白血球や赤血球などの血球細胞に分化することができる細胞。骨髄に存在し、分裂・増殖によって多量の血球細胞を生み出す。

※4 1細胞RNA解析(single-cell RNA sequencing)

一つの細胞に含まれるメッセンジャーRNAからcDNAを作成し、増幅した後に次世代シーケンサーを用いて読み取ることで、様々な種類の遺伝子の発現量を細胞毎に定量解析する手法。

※5 生体イメージング技術

生きた組織・臓器の内部を観察し、細胞や分子の動きをリアルタイムで解析する手法。

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

数藤 孝雄 (すどう たかお)

大阪大学 大学院医学系研究科 免疫細胞生物学 助教

TEL: 06-6879-3881 FAX: 06-6879-3889

E-mail: sudo[at]icb.med.osaka-u.ac.jp

石井 優(いしい まさる)

大阪大学 大学院医学系研究科 免疫細胞生物学 教授

TEL: 06-6879-3880 FAX: 06-6879-3889

E-mail: mishii[at]icb.med.osaka-u.ac.jp



国立大学法人 大阪大学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1

TEL: 06-6877-5111 (代)

www.osaka-u.ac.jp

Press Release

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3387 FAX: 06-6879-3399

E-mail: medpr[at]office.med.osaka-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL: 03-5214-8404 FAX: 03-5214-8432

E-mail: jstkoho[at]jst.go.jp

<JST 事業に関するお問い合わせ>

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

保田 睦子 (やすだ むつこ)

TEL: 03-3512-3524 FAX: 03-3222-2064

E-mail: crest[at]jst.go.jp