

正常な血液細胞ができるまでと そのはたらき

1. 血液細胞のできるしくみ: 血球の産生・崩壊とその調整

1. 造血幹細胞 (hematopoietic stem cell: HSC)

末梢血液の中には、血液細胞である赤血球、白血球、血小板が存在し、これらの成熟細胞はあらゆる血液細胞へ分化する能力である多分化能をもつ造血幹細胞から造られる。また、それぞれの血液細胞には寿命があり、赤血球の寿命は約 120 日、白血球の中で最も多い好中球の寿命は数日、血小板の寿命は約 7 日である。このように寿命のある血液細胞が生体の生涯を通して造られ続けられるために、造血幹細胞は自己複製能という機能をもっている。造血幹細胞の自己複製能とは、細胞分裂をして 2 個の細胞となったときに、1 つの細胞は多分化能のみをもち、すべての成熟血液細胞を産生し、もう 1 つの細胞は分裂する前の細胞と同じように多分化能と自己複製能をもつ造血幹細胞になることである。造血幹細胞が多分化能と自己複製能を併せもつことで、すべての成熟した血液細胞は生涯にわたり枯渇することなく、供給され続ける。造血幹細胞は主に骨髄に存在しているが、骨髄抑制のある薬剤投与後の造血の回復期や顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) 投与後には末梢血中へ動員される。造血幹細胞は臍帯血中にも存在し、末梢血へ動員された造血幹細胞とともに造血幹細胞移植で用いられている。造血幹細胞は定常状態では細胞周期の静止

期 (G0 期) にあり, 細胞分裂を休止している. 化学療法後などの造血の回復期では活発に分裂し, 末梢血液中の血液細胞数をすみやかに元の状態に戻そうとする.

2. 造血幹細胞ニッチ

骨髄の造血幹細胞はその増殖と分化を調節する微小環境である「ニッチ (niche: くぼみ)」とよばれる場所に存在すると考えられている. 動物を用いて, 「ニッチ」の特性が造血幹細胞の局在を手がかりに精力的に解析され, 造血幹細胞の骨内膜領域での局在から骨芽細胞が骨内膜ニッチとして, 造血幹細胞が隣接している細胞である洞様毛細血管の血管内皮細胞, 血管内皮細胞を取り囲んでいる CXC ケモカインリガンド 12 (CXC chemokine ligand 12: CXCL12) を高発現している細網細胞 (CXCL12-abundant reticular cell: CAR 細胞), Nestin 陽性細胞を血管ニッチとして同定され, 巨核球と造血幹細胞に作用するサイトカインの活性化から神経細胞

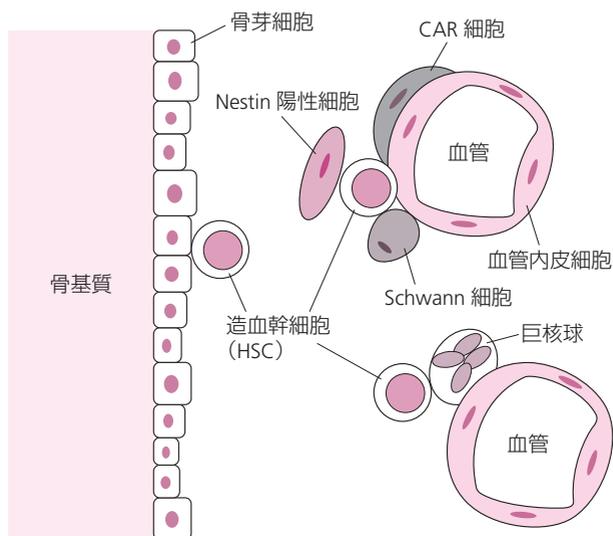


図1 造血幹細胞ニッチ

略語: HSC; hematopoietic stem cell, CAR; CXCL12-abundant reticular

の Schwann 細胞も「ニッチ」の候補細胞と考えられている(図1)。これらの「ニッチ」細胞は造血幹細胞の静止期に必要な angiopoietin-1 (Ang-1), 造血幹細胞の維持に必須の stem cell factor (SCF), 前述の CXCL12, 造血幹細胞の増殖を負に制御している CXCL4 や transforming growth factor- β (TGF- β) を発現しており, 造血幹細胞の幹細胞性の維持と喪失を包括的に制御していると推定されている。

3. 造血幹細胞からの系統特異的前駆細胞の産生

自己複製能と多分化能を併せもつ造血幹細胞 (HSC) が分裂してできた2つの細胞の内, 自己複製能を失ったものの多分化能を有する多能性前駆細胞 (multipotent progenitor: MPP) は分化して骨髄系共通前駆細胞 (common myeloid progenitor: CMP) とリンパ系共通前駆細胞 (common lymphoid progenitor: CLP) になる(図2)。CMP は顆粒球と単球の前駆細胞である顆粒球・マクロファージ前駆細胞 (granulocyte-macrophage progenitor: GMP) と巨核球と赤芽球の前駆細胞である巨核球・赤芽球前駆細胞 (megakaryocyte-erythrocyte progenitor: MEP) へ分化する。GMP は好中球と単球の前駆細胞である顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞

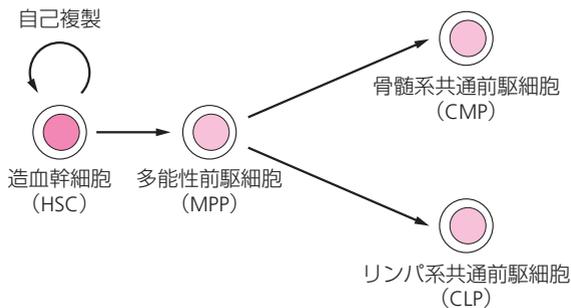


図2 造血幹細胞の自己複製能と初期分化

略語: HSC; hematopoietic stem cell, MPP; multipotent progenitor, CMP; common myeloid progenitor, CLP; common lymphoid progenitor

(colony-forming unit-granulocyte/macrophage: CFU-GM), 好酸球コロニー形成細胞 (colony-forming unit-eosinophil: CFU-Eo), 好塩基球コロニー形成細胞 (colony-forming unit-basophil: CFU-Baso), 肥満細胞コロニー形成細胞 (colony-forming unit-mast cell: CFU-Mast) へ分化し, CFU-GM はさらに好中球コロニー形成細胞 (colony-forming unit-granulocyte: CFU-G) とマクロファージコロニー形成細胞 (colony-forming unit-macrophage: CFU-M) に分化する. また, MEP は巨核球コロニー形成細胞 (colony-forming unit-megakaryocyte: CFU-Meg) と赤芽球バースト形成細胞 (burst-forming unit-erythroid: BFU-E) に分かれ, BFU-E はさらに赤芽球の産生能力の低い赤芽球コロニー形成細胞 (colony-forming unit-erythroid: CFU-E) へ分化する. CLP は B 細胞, T 細胞, NK 細胞のそれぞれの前駆細胞である B 前駆細胞 (B-cell progenitor: Pro B), T 前駆細胞 (T-cell progenitor: Pro T), NK 前駆細胞 (NK-cell progenitor: Pro NK) へ分化する (図 3). MPP からの系統特異的前駆細胞への分化の過程では細胞増殖を伴っている. MPP から特定の系統の前駆細胞への系統決定は「commitment (コミットメント)」とよばれている.

4. 各種血球の未熟な細胞からの分化とそれらの運命

系統特異的前駆細胞からの分化は段階的ではなく連続的な現象であるが, 便宜的にいくつかの分化段階の細胞に分類している.

1) 赤血球

赤芽球系細胞の分化では, BFU-E が CFU-E となり, CFU-E が赤芽球へと分化する. 定常状態では CFU-E と赤芽球は循環血液中に存在しないが, BFU-E は末梢血を循環している. 赤芽球系細胞として形態学的に認識できる最も未熟な細胞が前赤芽球である. BFU-E から前赤芽球までの分化は細胞増殖を伴っている. 前赤芽

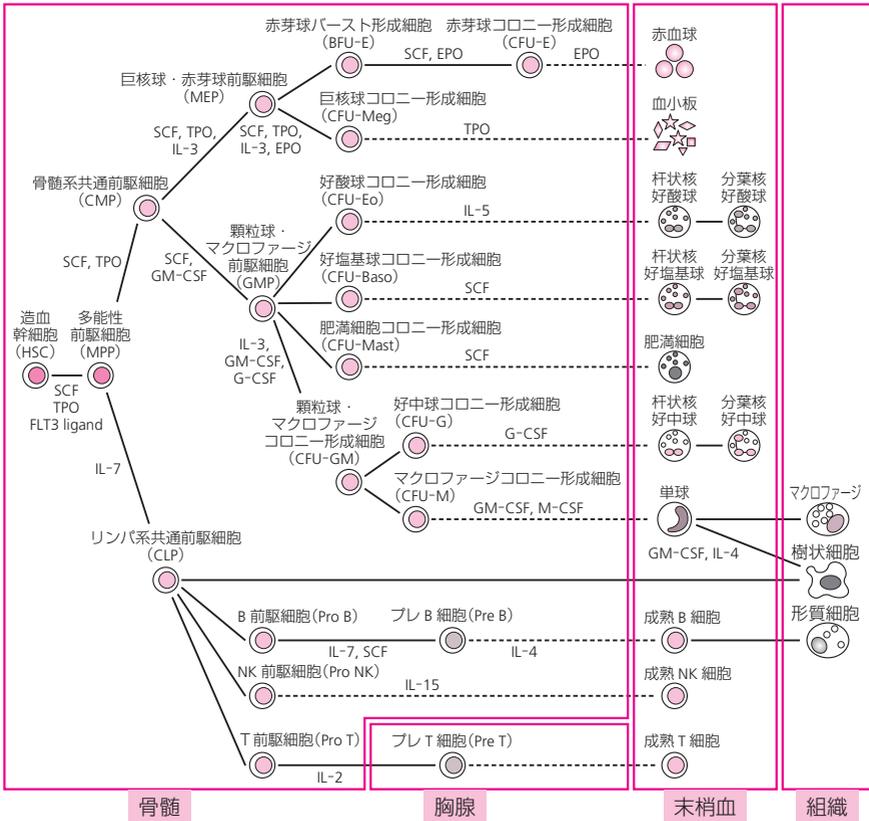


図 3 造血幹細胞の系統特異的前駆細胞を介した成熟細胞への分化と主なサイトカイン
 略語: HSC: hematopoietic stem cell, MPP; multipotent progenitor, CMP; common myeloid progenitor, CLP; common lymphoid progenitor, GMP; granulocyte-macrophage progenitor, MEP; megakaryocyte-erythrocyte progenitor, CFU-GM; colony-forming unit-granulocyte/macrophage, CFU-Eo; colony-forming unit-eosinophil, CFU-Baso; colony-forming unit-basophil, CFU-Mast; colony-forming unit-mast cell, CFU-G; colony-forming unit-granulocyte, CFU-M; colony-forming unit-macrophage, CFU-Meg; colony-forming unit-megakaryocyte, BFU-E; burst-forming unit-erythroid, CFU-E; colony-forming unit-erythroid, Pro B; B-cell progenitor, Pro T; T-cell progenitor, Pro NK; NK-cell progenitor, SCF; stem cell factor, TPO; thrombopoietin, IL-3; interleukin-3, EPO; erythropoietin, GM-CSF; granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, G-CSF; granulocyte colony-stimulating factor, IL-5; interleukin-5, M-CSF; macrophage colony-stimulating factor, IL-4; interleukin-4, IL-7; interleukin-7, IL-15; interleukin-15, IL-2; interleukin-2