

## 好中球造血の二つのモードと疾患

(文責 輸血細胞治療部 平位秀世)

自己複製能と多分化能を兼ね備えた造血幹細胞は個体の生涯にわたる造血を支えている。造血幹細胞が多能性を失いながら機能的に特化していく分化の過程と並行して細胞の増殖も巧妙に調節されている。このため末梢血や組織中へ放出される血液細胞は定常状態ではほぼ一定に維持される。一方、出血や外来病原微生物などの侵入に際しては赤血球、血小板や好中球など機能的に成熟した細胞が大量に必要となる。このようないわゆる「緊急時」にも生体の需要に応じて血液細胞が供給されている。最近のわれわれの検討から定常状態とストレスが負荷された状態では同じ系統の血球であっても異なる転写因子に依存して調節されている可能性が示唆された。

好中球は生体防御の最前線で病原体と立ち向かう細胞成分であり、不足した場合も過剰になっても生体に不利益をもたらす。そのために好中球の数は厳密に制御される必要がある。好中球の寿命は 24 から 48 時間と短く、感染に対応して数を増やすためには蓄積されたプールからの動員とともに骨髄での産生調節が重要となる。好中球造血を制御する細胞内の因子としては CCAAT Enhancer Binding Protein (C/EBP) という転写因子ファミリーの一員である C/EBP  $\alpha$  が良く知られている。C/EBP  $\alpha$  ノックアウトマウスは好中球を欠いていることから、定常状態の好中球造血において C/EBP  $\alpha$  は必須であると考えられる (Zhang DE et al. PNAS 1997, Zhang P. Immunity 2004)。ところがわれわれは C/EBP  $\alpha$  ノックアウトマウスにおいても IL-3 や GM-CSF などのサイトカインで刺激すると好中球産生が誘導されることを発見した。これは C/EBP  $\alpha$  に依存しない好中球造血の経路が存在することを示唆する。一方、同じファミリーに属する C/EBP  $\beta$  のノックアウトマウスは定常状態の好中球造血に異常が認められないにも関わらず、サイトカインや感染に対する好中球産生反応が低下していた。これらの観察結果から一定レベルの安定した好中球の供給が必要な定常状態では C/EBP  $\alpha$  が重要な働きをするのに対して、機能的な好中球を多数必要とするような感染などのストレス負荷時には C/EBP  $\beta$  の関与が大きくなると考えられた (Hirai H et al. Nature Immunology 2006)。重症先天性好中球減少症患者の骨髄前駆細胞では C/EBP  $\alpha$  の発現が低下していることがすでに報告されていたが (Skokowa J et al. Nature Medicine 2006)、治療のための G-CSF 投与による好中球増加には C/EBP  $\beta$  による G-CSF および G-CSF 受容体の調節が関わっていることが明らかにされ、マウスで観察されたような C/EBP  $\alpha$  と C/EBP  $\beta$  の機能分担がヒトの好中球造血にもあてはまることが示唆された。 (Dan L et al. Blood 2008, Skokowa J et al. Nature Medicine 2009)。C/EBP  $\beta$  依存性の好中球造血経路は白血病の治療過程でも観察される。全トランス型レチノイン酸 (ATRA) による急性前骨髄球性白血病の治療では

白血病細胞である前骨髄球から好中球への分化が誘導されて多数の白血病由来好中球が出現する。この白血病細胞の増殖を伴う分化には C/EBP  $\alpha$  ではなく主に C/EBP  $\beta$  が関与していることが示された (Duprez E et al. EMBO Journal 2003)。細胞分化と増殖の制御が破綻した病態の一つが白血病であり、定常状態とストレス負荷時という二つの造血のモードの特性を解明することが正常の造血制御機構の理解のみならず白血病の病態解明にもつながることを期待して現在研究を進めている。