

慢性腸炎に起因した造血変容機序の理解

滝澤 仁

熊本大学国際先端医学研究機構

【研究の背景】

免疫細胞のみならず造血前駆細胞も自然免疫受容体である Toll-like receptor (TLR) を発現し、そのシグナル活性化により細胞分裂・分化が促進することが報告された (Takizawa H. et al, Blood 2012)。しかしながら、細菌感染に対する造血幹細胞 (HSC) 応答が細胞表面に発現する TLR などのパターン認識受容体を介した直接的な反応であるのか、あるいは感染細胞から産生される液性因子とその受容体を介した間接的な反応であるのか、またその詳細な分子機序について分かっていない。そこで申請者らは、リポ多糖 (LPS) の全身性投与によるグラム陰性細菌感染マウスモデルを用いて、LPS が HSC 上の受容体、TLR4 を直接刺激し、活性酸素依存的に DNA 損傷反応を引き起こすこと、その結果 HSC の自己複製能が減少することを示した (Takizawa H. et al, Cell Stem Cell 2017)。

【目 的】

LPS は感染に関連した外来性のものだけではなく、腸管に内在的に存在する腸内細菌科の構成成分でもある。従い、腸管上皮破壊による腸内細菌の体内浸潤も造血に影響を与えることが予想されることから、本研究では腸炎モデルを用いて慢性炎症に対する造血応答を検討する。さらに、疫学的研究からクローン病などの自己免疫疾患や感染に伴う慢性炎症と造血器腫瘍発症の強い相関性が示唆されたことから (Kristinsson SY, J Clin Oncol. 2011 and Haematologica 2010)、慢性炎症シグナルが造血幹細胞の悪性転換に関与する仮説に基づき、慢性炎症関連分子が HSC 機能恒常性を変容させ、最終的に HSC の悪性転換から腫瘍化に至る機序を解明する。

【方 法】

野生型マウス (B6) に 2.5% DSS (Dextran Sodium Sulfate) を含むまたは含まない水を 1 週間与え、急性腸管炎症を誘導した。その後、全てのマウスについて普通水に置き換え、継時的に末梢血や各臓器 (抹消リンパ節、腸管リンパ節、脾臓、骨髄) を採取し、フローサイトメトリーで解析した。

【結 果】

DSS 処置されたマウスはコントロール群 (普通水処理) に比べて、10 日目をピークに 20% 程度の体重減が見られ、それに呼応するように末梢血中の赤血球およびヘモグロビンが有意に減少した。一方、血小板は 13 日目において有意な上昇が見られた。これらの変化は一過性であり、体重減少が正常化する 20 日目にはすべての血液パラメーターはコントロール群とほぼ同程度に回復した。リンパ節 (腋窩、腸管)、脾臓、骨髄に存在する T、B、骨髄球系細胞の割合をフローサイトメトリーで解析したところ、腸管リンパ節と骨髄において未熟な骨髄球系細胞の顕著な増加が見られたのに対して、脾臓では成熟骨髄球系細胞が減少した。そこで、造血幹細胞や前駆細胞 (MPP, CMP, GMP, MEP) などの未熟な造血細胞分画を各臓器で解析した。その結果、骨髄や脾臓での造血幹細胞の数や割合に変化は見られないものの、巨核球や赤芽球の前駆細胞である MEP の増加が見られた。

【考 察】

以上の結果は、腸管局所で炎症が起こる際には、遠位の骨髄または脾臓に存在する未熟な造血細胞が活性化されることが強く示唆された。何らかの因子、おそらくサイトカインやケモカインなどの液性因子を介して造血組織であるその活性化の結果、未熟な造血細胞の細胞増殖や遊走を誘導し、炎症局所で必要とされる細胞への分化を促進することが予想される。今後は、その分子メカニズムについて、イメージング、骨髄移植、分化培養などを利用して詳細な解析を行う予定である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究で用いた化合物(DSS)による腸管炎症はクローン病に近い病態を示す動物モデルであり、臓器組織的な炎症が起こった際に免疫細胞を供給する造血応答がどのように行われ、その機能が変化していくのか、多臓器連関も含めた高次的臓器コミュニケーションを介した恒常性維持機構および組織修復の一旦を明らかにするものと期待される。また、このモデルでは DSS の投与期間を変えるだけで、急性と慢性炎症を個別に誘導できる良いモデルであり、急性炎症と慢性炎症のそれぞれが免疫・造血などの組織活性化または再生・修復にもたらす利益・不利益な効果を切り分けることができると考えられ、組織修復や外敵排除に対する有益な炎症反応から、異常増殖・分化などの有害な効果を排除する新たな炎症制御法の確立につながると期待される。

【参考・引用文献】

- Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR, Landgren O, Goldin LR. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2897-903. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8540. Epub 2011 Jun 20.
- Kristinsson SY, Landgren O, Samuelsson J, Björkholm M, Goldin LR. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2010 Jul;95(7):1216-20. doi: 10.3324/haematol.2009.020412. Epub 2010 Jan 6.
- Takizawa H, Fritsch K, Kovtonyuk LV, Saito Y, Yakkala C, Jacobs K, Ahuja AK, Lopes M, Hausmann A, Hardt WD, Gomariz Á, Nombela-Arrieta C and Manz MG. Pathogen-induced TLR4-TRIF innate immune signaling in hematopoietic stem cells promotes proliferation but reduces competitive fitness. *Cell Stem Cell*, 2017 Aug 3;21(2):225-240.e5. doi: 10.1016/j.stem.2017.06.013. Epub 2017 Jul 20.
- Takizawa H, Boettcher S, Manz MG. Demand-adapted regulation of early hematopoiesis in infection and inflammation. *Blood*. 2012 Mar 29;119(13):2991-3002. doi: 10.1182/blood-2011-12-380113. Epub 2012 Jan 13.