

PIEZO1 機械受容による造血幹細胞ホーミング制御機構の解明と生着向上技術の創出

藤田進也

国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所 造血システム研究部

【研究の背景】

造血幹細胞移植は造血器腫瘍等の根治療法である。レシピエントに造血幹細胞が輸注され骨髄に到着(ホーミング)できた少数の造血幹細胞が分化・増殖して、レシピエントの血液細胞システム全体を再生して置換(生着)する。したがって、造血幹細胞移植の成功にはホーミングが重要である。しかし、実臨床においてホーミングを促進する治療法は存在しない。

【目的】

メカノセンサーPIEZO1 による造血幹細胞ホーミング機構を解明し、ホーミング改善による生着向上技術の創出を目指す。

【方法】

生体イメージング・透明化を用いた全骨髄イメージングで時空間情報を保った解析を行う。解析にはメカノセンサーPIEZO1 のコンディショナルノックアウトマウスなど、各種の遺伝子ノックアウトマウスを用いる。

【結果】

侵害受容神経が放出する Calcitonin gene-related peptide (CGRP) は骨髄動脈に作用し拡張する。動脈の拡張は下流の類洞血管の shear stress を増大させ、血管内皮細胞に発現する PIEZO1 を活性化する。活性化した PIEZO1 は Ca イオンを血管内皮細胞に流入させ、血管内皮細胞間の結合を弱め造血幹細胞ホーミングを促す。

【考察】

CGRP-shear stress-PIEZO1 経路の人為的な活性化によるホーミング促進は、移植成績を改善する標的と考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究を通じて、不明な点の多い造血幹細胞ホーミング機構が物理的因子・ずり応力や神経性の制御機構の観点から新たに解明される。さらに、ヒトへの応用可能性を検証することで、造血幹細胞移植の実臨床において生着を向上させる新たな支持療法の開発につながる知見が得られることが期待される。

【参考・引用文献】

T Morikawa, S Fujita et al. Decreased non-neurogenic acetylcholine in bone marrow triggers age-related defective stem/progenitor cell homing. Nat. Commun. 16, 5475 (2025).