

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～

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）

【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が、骨髄内の 2 型自然リンパ球^{※1}を活性化させて GM-CSF（顆粒球単球コロニー刺激因子）^{※2}の生産を誘導し、血球細胞の増殖を促す。
- ◆ つまり 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る“緊急回復スイッチ”として骨髄機能回復に関わる。
- ◆ 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と血球細胞の回復が早まる。
- ◆ 以上の発見は、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。

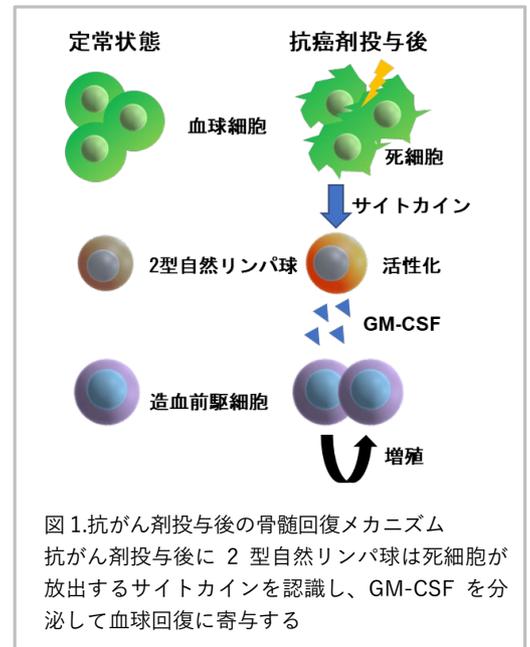
❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の數藤孝雄 助教、石井優 教授（IFReC 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とめました。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。



❖ 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。

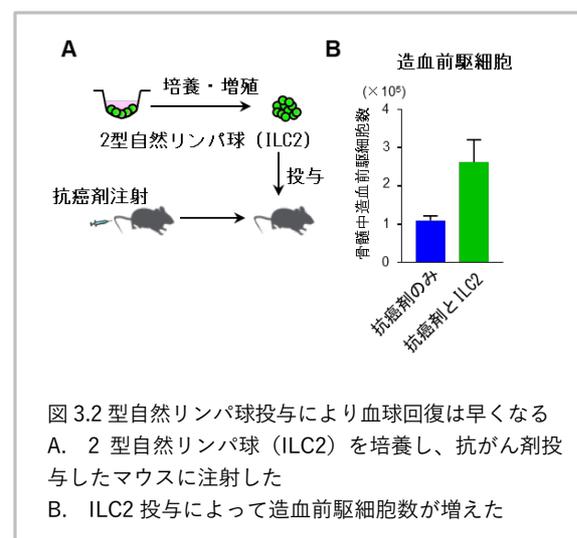
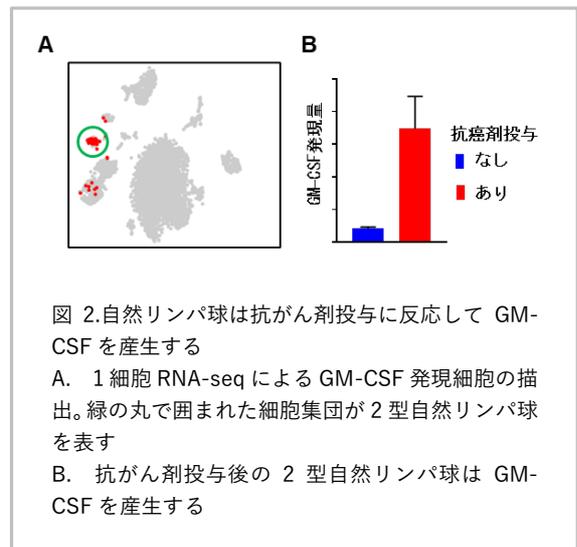
❖ 本研究の成果

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。



❖ 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。

❖ 特記事項

Journal: *Journal of Experimental Medicine* (online March 6, 2021)

Title: "Group 2 innate lymphoid cells support hematopoietic recovery under stress conditions"

Authors: Takao Sudo, Yasutaka Motomura, Daisuke Okuzaki, Tetsuo Hasegawa, Takafumi Yokota, Junichi Kikuta, Tomoka Ao, Hiroki Mizuno, Takahiro Matsui, Daisuke Motooka, Ryosuke Yoshizawa, Takashi Nagasawa, Yuzuru Kanakura, Kazuyo Moro, and Masaru Ishii

DOI: 10.1084/jem.20200817