

Blood lines redrawn

血球分化の系列図を修正

Thomas Graf

血球の形成過程は複雑である。ここ数年間、多数の研究者によって盛んに研究が行われてきたが、最新の研究によれば、教科書にも載っている従来の過程に書き直しが必要になりそうだ。

Nature Vol.452 (702-703) / 10 April 2008

血液の主な有形成分は、赤血球、白血球、血小板と、一見ごく単純である。突きつめると、これらの成分はすべて、共通の細胞供給源である造血幹細胞から生じたものである。また、白血球には免疫防御という共通の一般的機能がある。しかし白血球には、赤血球や血小板に比べて特殊化した非常に多様な細胞種があり、それらを生み出す中間段階のさまざまな前駆細胞については、まだ少しばかり謎に包まれている。

Nature 2008年4月10日号 p. 764 と p. 768 で、Bell および Bhandoola¹ と、和田はるかたち² は、血球の分化に関するこれまでの定説に見直しが必要なることを示す、決定的な証拠を提示している。今回の2つの研究結果とこれまでの研究成果を考え合わせると、血球分化がリンパ球系と骨髄球系の2系列に分けられるという従来の定説が当てはまらないことが明らかとなった。ただし、この新説の真価を見極めるには、系列図に登場する各種の細胞とその機能について、もっと詳細な情報が必要である。

免疫細胞には、自然免疫にかかわるものと獲得免疫にかかわるものがある。自然免疫系を構成する細胞は、ナチュラルキラー (NK) 細胞、単球/マクロファージ、顆粒球 (好中球、好酸球、好塩基球など)、肥満細胞、樹状細胞である。獲得免疫系を構成する細胞は大きく2群に分けられ、抗体を産生するB細胞と、2種類のT細胞からなる。2種類のT細胞とは、細胞傷害性T細胞とヘルパーT細胞で、それぞれの特徴として前者は細胞表面タンパク質CD8を、後者は細胞表面タンパク質CD4を発現している。

これまでの定説では、NK細胞、B細胞、T細胞はリンパ球系造血系列で生じ、赤血球や血小板などのほかの血球はすべて骨髄球系の系列で生じると考えられてきた。特にT細胞は、骨髄で分化するほかのほとんどの血球と異なり、骨髄で生じた後、胸郭上部の小さい臓器である胸腺で成熟する。

こうした定説が生まれたのは、1997年にリンパ球系共通前駆細胞 (CLP) が報告されたこと³ がきっかけだった。その報告によると、リンパ球系共通前駆細胞からはNK細胞だけでなくB細胞やT細胞も産生されたが、骨髄球系の細胞は生じなかった。この3年ほど後に、同じ研究グループが骨髄球系共通前駆細胞 (CMP) を見つけ⁴、リンパ球系細胞と骨髄球系細胞へ対称的に枝分かれする血球分化の系列図が作られた。これが、造血過程における血球分化の定説となったのである (図1)。この定説では、リンパ球系共通前駆細胞は骨髄から胸腺へ移動してT細胞への分化を開始すると予測されていた。ところが、胸腺へ移動した大部分の細胞はリンパ球系共通前駆細胞には似ておらず、もっと初期の造血前駆細胞の特徴をもっていることが後に報告され⁵、従来の定説に疑問が出てきた。

胸腺でのT細胞の分化過程は驚くほど複雑で、最大9つもの連続的段階を経て起こり、各段階は遺伝子発現や分化能の違いで区別される⁶。これらの分化段階は以下の4つに簡略化できる。初期T(細胞)前駆細胞 (ETP、またはDN1細胞 [CD4、CD8を両方とも発現していない二重陰性細胞])、

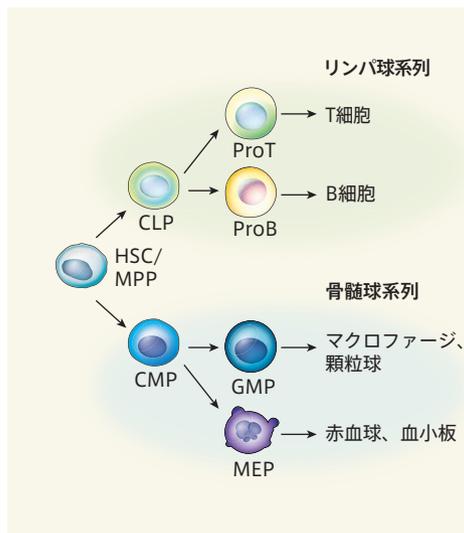


図1 初期にリンパ球系と骨髄球系に枝分かれする、造血の古典的系列図。HSC/MPPは造血幹細胞/多能性前駆細胞、CLPはリンパ球系共通前駆細胞、CMPは骨髄球系共通前駆細胞。ProTとProBは、いくつかの段階を経てそれぞれ最終的にT細胞とB細胞を生じる前駆細胞。GMPは顆粒球マクロファージ前駆細胞。MEPは巨核球赤血球前駆細胞で、赤血球や血小板を生じる。T細胞は胸腺に特化され、ほかのすべての系列は骨髄で生じる。矢印は細胞の分化を示す。

DN2細胞(DN1細胞から分化が進行した段階)およびDN3細胞(DN2細胞から分化が進行した段階)、CD4/CD8二重陽性細胞、そして、CD4とCD8のどちらかをもつ単一陽性T細胞である。これらの多様な分化段階は、前駆細胞が胸腺を通過移動する際に接触するさまざまな微小環境によって制御される⁷。

胸腺のT前駆細胞は、どの段階で別の細胞種への分化能を失うのだろうか。マウスを使った実験で、強力なT細胞制御因子であるNotch1を阻害すると、胸腺B細胞の数にはリンパ球系共通前駆細胞モデルに一致する増加がみられるが、骨髄球系細胞の数には一見したところ増加はみられない(参考文献6と8の論評)。このモデルへの反論として、最も初期のT前駆細胞がマクロファージや樹状細胞への分化能をもっていることを示す論文がいくつか出された(参考文献6、9および10の論評)。しかし、これらの実験は、リンパ球系細胞へも骨髄球系細胞へも分化できるような条件の下でクローン化したものではなかったため、T細胞にも骨髄球系にも分化できる前駆細胞の存在は実証されていなかった。また、たとえそうした前駆細胞が存在したとしても、これらの細胞が実際に、胸腺にある成熟T細胞と骨髄球系細胞の両方の形成に関与しているかどうかは不明なままだったろう。

BellおよびBhandoola¹と、和田たち²は今回、前駆細胞1個ずつの分化能を解析できる方法を用い

て、DN2細胞だけでなく初期T前駆細胞/DN1細胞もB細胞への分化能をもたないこと、また、これらの細胞のうちかなりの割合が、T細胞にも骨髄球系細胞にも分化できる能力をもつことを実証した。DN3の段階へ進むと、骨髄球系細胞への分化能は失われる。T細胞/骨髄球系細胞のコロニーでは、骨髄球系細胞として主にマクロファージが観察されるが、顆粒球¹や、樹状細胞、NK細胞²もみられる。さらにT細胞欠損マウスの胸腺内へDN1細胞を移植する実験²から、マクロファージのおよそ3分の1がT前駆細胞に由来することが明らかになった。このときマクロファージが胸腺の皮質で検出されたが、これは胸腺マクロファージの通常存在する位置であった。

加えて、胸腺から単離された骨髄球系細胞では、T細胞の機能に必要なT細胞受容体の遺伝子に、初期T前駆細胞/DN1細胞に特徴的な再編成がみられた。最終的には、胸腺顆粒球の大部分は、ある特定の酵素活性を示す細胞まで系列を追跡することができた。RAGリコンビナーゼというその酵素は、T細胞受容体の多様性を作り出すのに中心的役割を果たしており、こうしたことから、この骨髄球系細胞集団は動物の初期T前駆細胞/DN1細胞から生じると考えられる。

今回の2つの新知見によって、T前駆細胞は生理学的に関連性のある骨髄球系細胞にも分化できることがほぼ確実となり、リンパ球系と骨髄球系に分岐

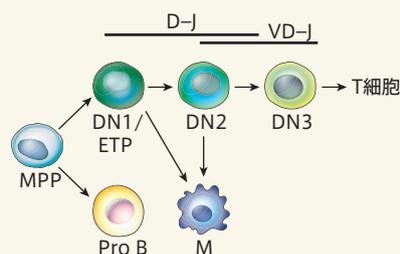


図2 胸腺T細胞の分化について修正された系列図。図1との大きな違いは、B細胞分化能を失った後に骨髄球系への分化能を失う点にある。ETPは初期T前駆細胞もしくはDN1細胞。DN1細胞とDN2細胞は、図1のProTに含まれる細胞分化段階である。DN3細胞はPreTに属する。胸腺へ移動してきた前駆細胞（この図ではMPPとなっている）は、骨髄から循環器系を介してやってくる。この細胞の本当の性質については議論が多く、おそらくさまざまな前駆細胞の亜集団からなると考えられる^{5,14,15}。マクロファージ(M)への移行頻度はDN1/ETP段階からDN2段階に進む過程で減少し、T細胞への分化拘束点にあたるDN3段階では失われる。DN1/ETPとDN2細胞にはほかの分化能もあるが、この図では示していない。D-JとVD-Jの下線は、分化の最中に起こるT細胞受容体β鎖の再編成とそのタイミングを示す。

する従来の胸腺由来細胞系列図の修正が必要となった(図2)。この種の分岐は発生過程で保存されているとみられ、胎仔の肝臓では、T細胞/骨髄球系前駆細胞は見つかるがT細胞/B細胞前駆細胞は見つからない^{2,11}。リンパ球系-骨髄球系前駆細胞の存在を考慮することによって、T細胞受容体の再編成を示す急性骨髄性白血病についても説明できるかもしれない。そして、分化の方向づけがなされたT前駆細胞を、骨髄球系の遺伝子転写因子を用いてマクロファージや樹状細胞になるよう非常に簡単に方向修正できる¹²ことから、この血球分化系列図の修正が裏づけられる。

多くのT細胞/骨髄球系前駆細胞が樹状細胞、NK細胞、顆粒球への分化能を維持していることを示す観察結果から、最も初期の系列決定は順次起こるのか、それともランダムに起こるのかという疑問が出てくる。順次起こる可能性の裏づけとして、系列追跡実験を用いて樹状細胞への分化能の有無で2種類のDN2細胞群が識別できることを示した知見がある¹³。しかし、NK細胞や顆粒球へさらに分化するよう方向づけされた細胞小集団が存在するかどうかは、明らかになっていない。

発生免疫学は、リンパ球系と骨髄球系に対称的に枝分かれする簡潔でエレガントな血球分化の系列図を元に、大きく発展してきた。しかし、現実はいまだほとんどすっきりしていないようである。系列図の修正から得られた大きな教訓は、1個の前駆細胞の分化能だ

けで生体内での実際の役割までを、必ずしも推定できるとは限らないということだ。したがって今後の課題の1つは、生体内での主要な血球分化の経緯を、質的にも量的にも正確に表す系列図を樹立することである。前駆細胞が成熟細胞へ分化する際に起こる転写因子ネットワークや分子的背景の変化をうまくモデル化するためには、それぞれの血球分化系列の類縁関係を正しく把握することが不可欠である。BellおよびBhandoola¹と、和田たち²のおかげで、T細胞分化の研究は、目標達成が見込めそうな最重要段階へ一歩近づいたのである。 ■

Thomas Graf, ゲノム制御センター (スペイン)

- Bell, J. J. & Bhandoola, A. *Nature* **452**, 764-767 (2008).
- Wada, H. et al. *Nature* **452**, 768-772 (2008).
- Kondo, M., Weissman, I. L. & Akashi, K. *Cell* **91**, 661-672 (1997).
- Akashi, K., Traver, D., Miyamoto, T. & Weissman, I. L. *Nature* **404**, 193-197 (2000).
- Bhandoola, A., von Boehmer, H., Petrie, H. T. & Zúñiga-Pflücker, J. C. *Immunity* **26**, 678-689 (2007).
- Rothemberg, E. V., Moore, J. E. & Yui, M. A. *Nature Rev. Immunol.* **8**, 9-21 (2008).
- Petrie, H. T. & Zúñiga-Pflücker, J. C. *Annu. Rev. Immunol.* **25**, 649-679 (2007).
- Maillard, I., Fang, T. & Pear, W. S. *Annu. Rev. Immunol.* **23**, 945-974 (2005).
- Ceredig, R. & Rolink, T. *Nature Rev. Immunol.* **2**, 888-897 (2002).
- Laiosa, C. V., Stadtfeld, M. & Graf, T. *Annu. Rev. Immunol.* **24**, 705-738 (2006).
- Katsura, Y. *Nature Rev. Immunol.* **2**, 127-132 (2002).
- Laiosa, C. V., Stadtfeld, M., Xie, H., de Andres-Aguayo, L. & Graf, T. *Immunity* **25**, 731-744 (2006).
- Masuda, K. et al. *J. Immunol.* **179**, 3699-3706 (2007).
- Iwasaki, H. & Akashi, K. *Immunity* **26**, 726-740 (2007).
- Lai, A. Y. & Kondo, M. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **104**,