

造血幹細胞

HSCとは

組織幹細胞のひとつ

自己複製(self renewal)能をもつ

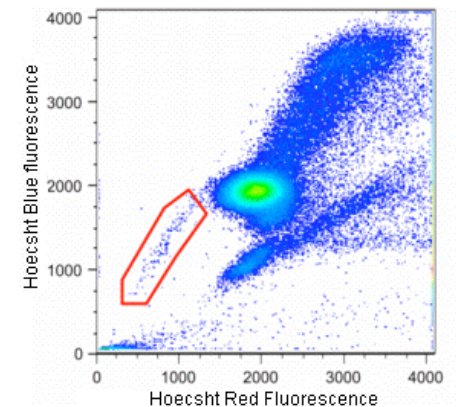
個体の一生にわたり血液細胞を供給する
二次移植可能。個体の寿命より長い寿命をもつ。

単離

表面マーカー：LSK(lin- sca-1 + c-kit+)

Side population(Hoechst33342で染まらない)

可塑性？



HSCの発生

一次造血(有核赤血球)
primitive hematopoiesis

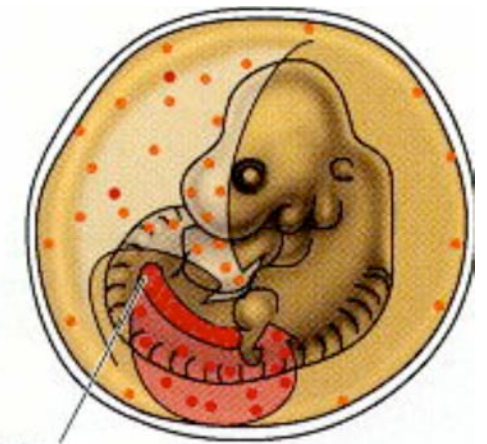
胎生7.5日
(マウス)

卵黄囊

二次造血(HSCできる)
definitive hematopoiesis

胎生10.5日
胎生11.5日
生後

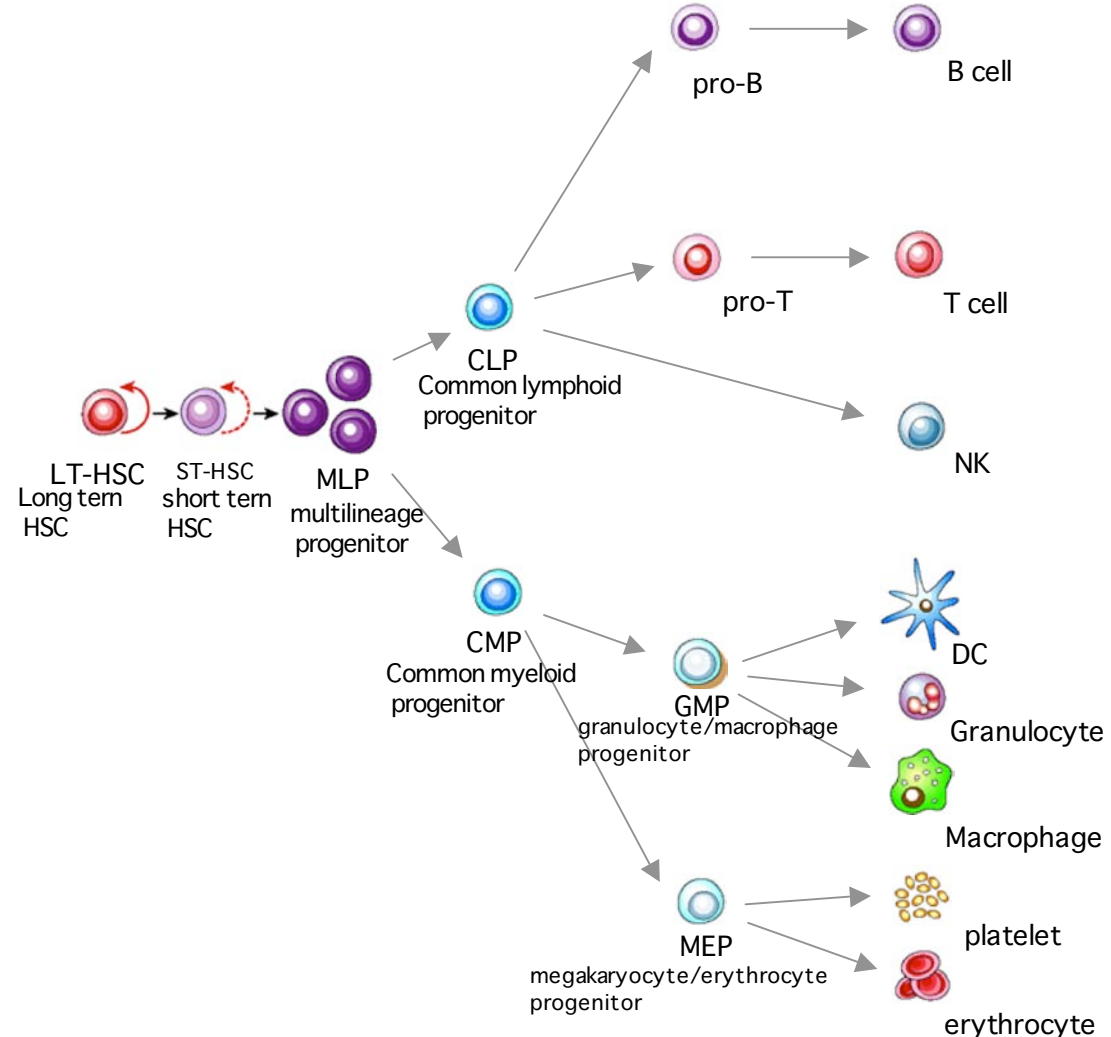
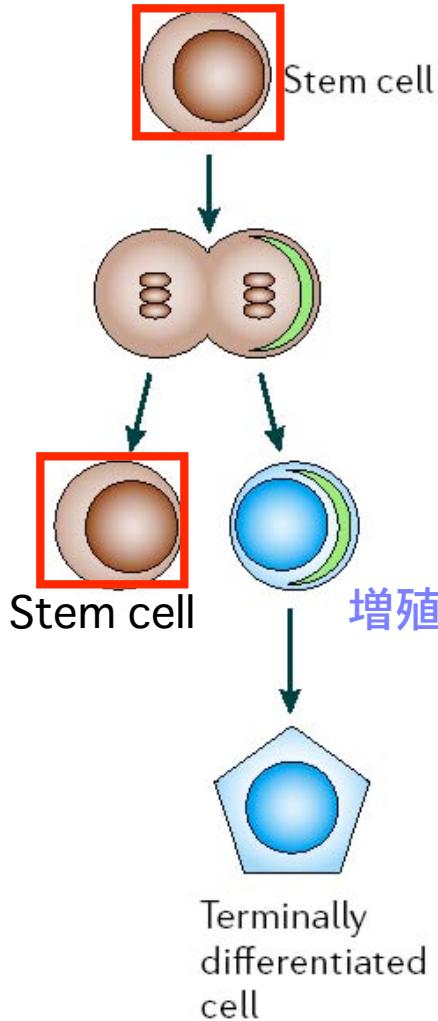
AGM
肝臓
骨髄



AGM

AGM:大動脈生殖腺中腎領域
Aorta
Gonad
mesonephros

自己複製のしくみ1…非対称(不均一)分裂 asymmetric cell division



自己複製のしくみ2

自己複製を制御する分子たち

Bmi-1 : ポリコーム群タンパクのひとつ

細胞周期(自己複製)を正に制御(INK4aの転写阻害)

KO→造血障害により生後20週で死亡(自己複製できない)

Wnt3a : 分泌性タンパク

autocrineによりHSC自身がうけとる(レセプター : Frizzled)

HoxB4の発現↑

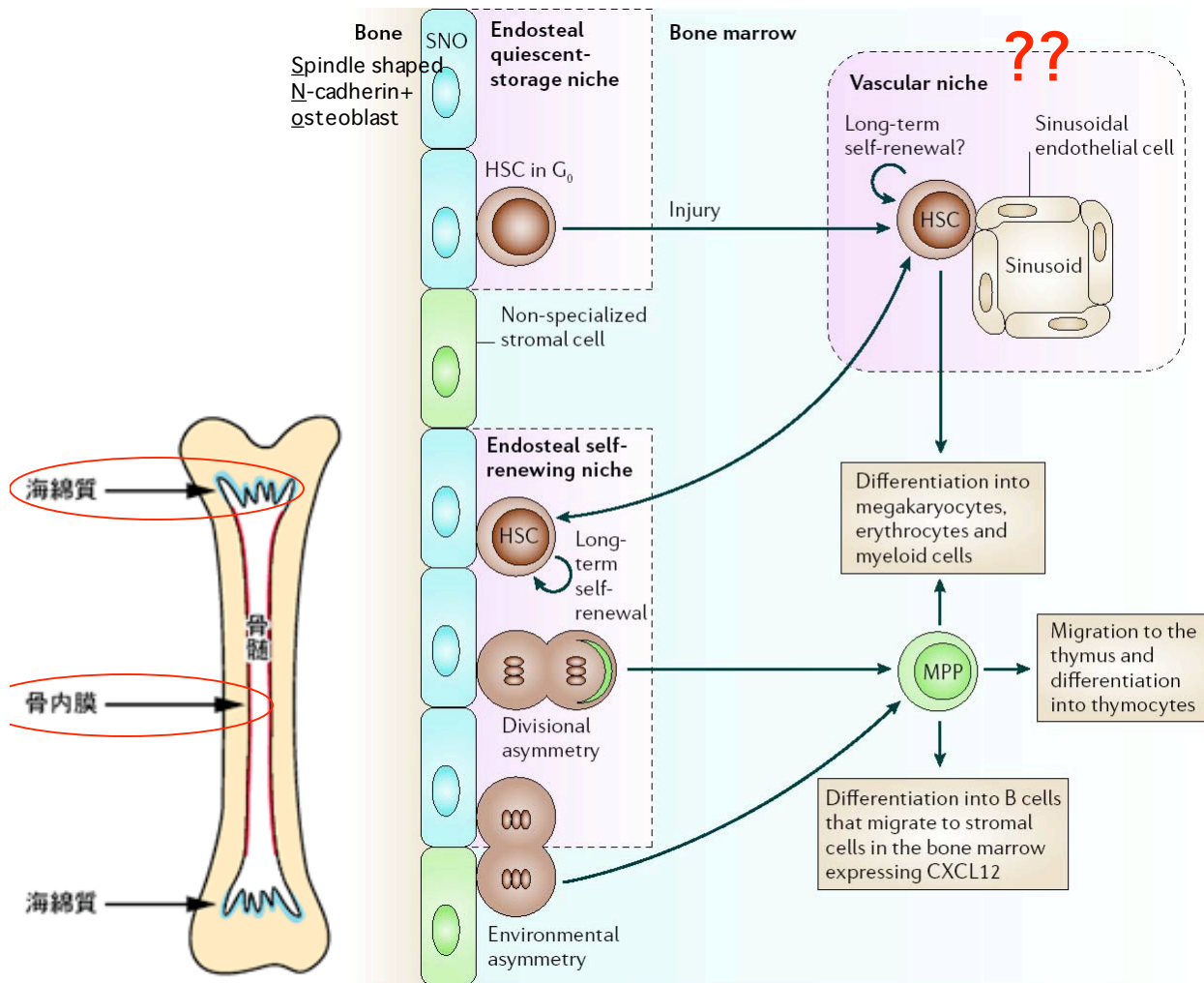
HoxB4 : 転写因子

強制発現→HSCが増幅

ES細胞に発現させるとHSC出現

ニッチ(niche)…幹細胞のすみか

造血幹細胞のニッチ：骨髄の骨内膜/海綿骨豊富な部位
骨芽細胞(osteoblast)と接着



ニッチにとどまる分子機構

骨芽細胞

HSC

HSCを引き寄せるケモカイン：**CXCL12**-**CXCR4**

接着分子：**N-cadherin**-**N-cadherin**

HSCが骨芽細胞と接する側に偏って発現

接着を促すシグナル

：**SCF**-**c-kit** … VLA4, 5活性化

ANG1-**Tie2** … N-cadherin発現↑

骨髄への侵入とRho family

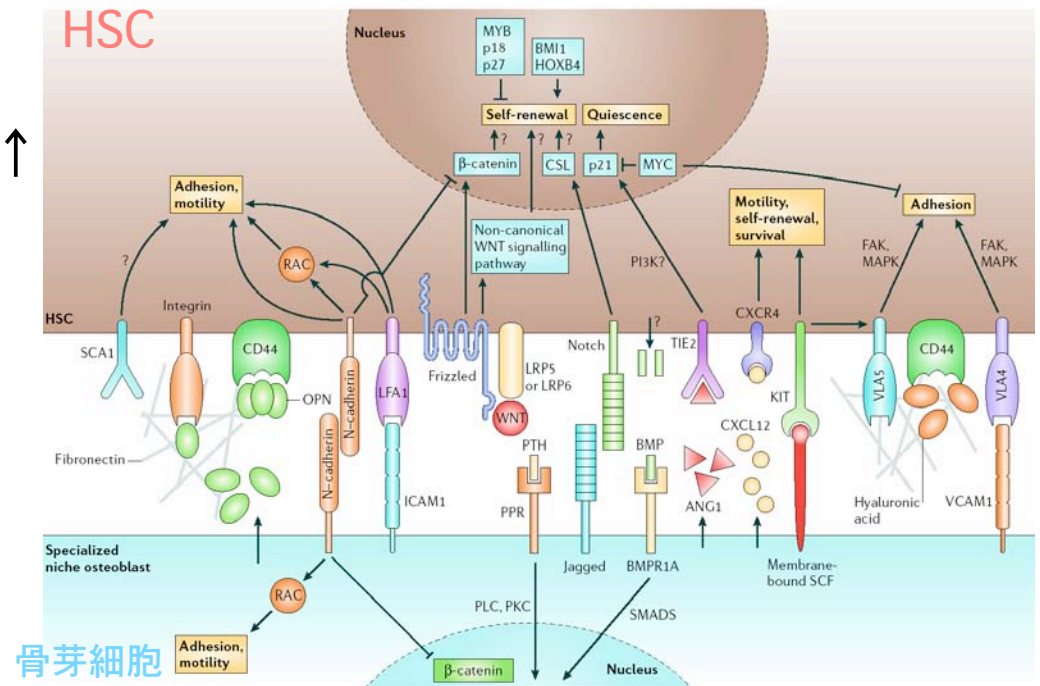
…Rac1(ユビキタス)とRac2(血球系)

の使い分け

⇒骨髄への侵入にRac1必要

⇒骨髄にとどまるにはRac1でも

Rac2でもOK



最近の話題1 ～造血幹細胞とカルシウムセンサー

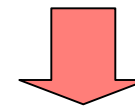
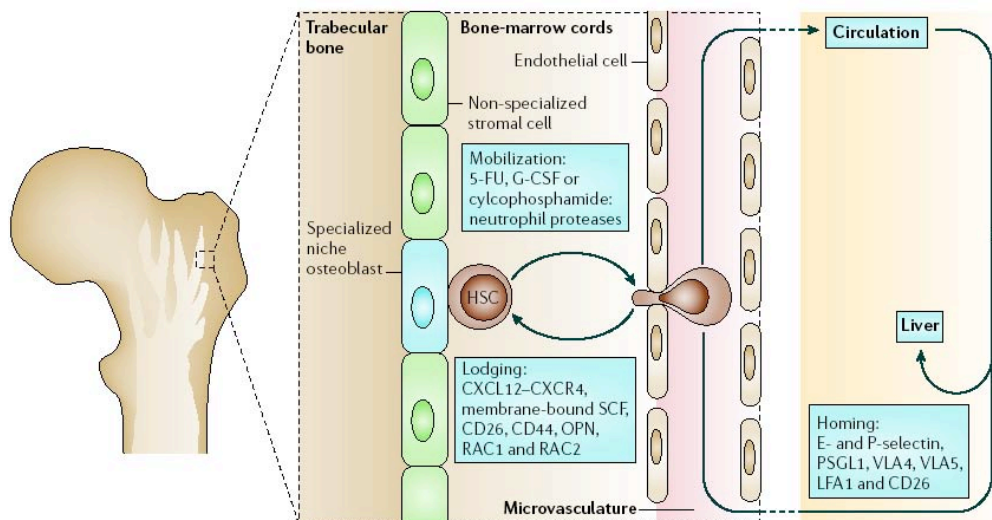
Nature 439 p599-(2006)

CaR 7膜 GPCR (もとは副甲状腺でクローニング)
HSCにも発現

CaR KO mouse

- ・ 生後7日で死亡(高カルシウム血症)
- ・ 骨髄中のHSC数↓ 血中、脾臓HSC↑
⇒肝臓造血、骨髄へのホーミングは正常、
- ・ ニッチに固着('lodge')できない

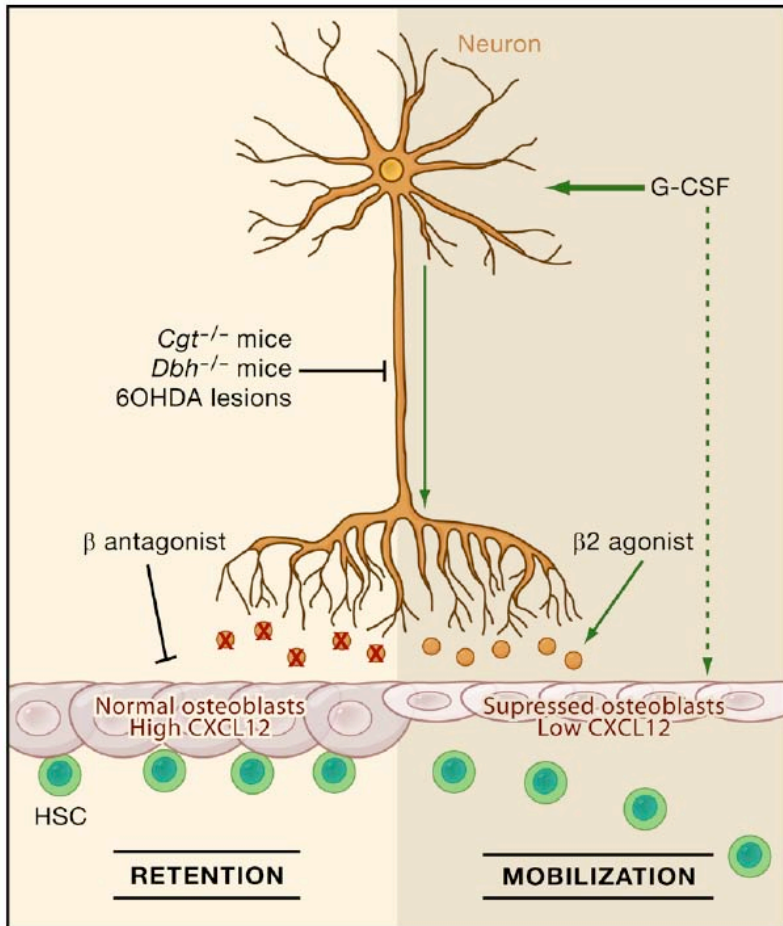
骨内膜(ニッチ)周辺は骨の分解/生成のためCa²⁺濃度高い(血漿の20倍)



HSCは骨髄に到着後、
ニッチに行くときにCaRを使う

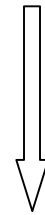
最近の話題2 ～神経と造血幹細胞

Cell 124 p407-(2006)



造血幹細胞はG-CSF (granulocyte colony stimulating factor) 刺激により骨髄から離れる

G-CSF



ここに交感神経が介在

ニッチの変化(CXCL12 ↓)

まとめ

造血幹細胞は骨髄の微小環境(ニッチ)で静止状態で存在

造血幹細胞は非対称分裂することにより、自己複製しつつすべての血液細胞へと分化し、個体の一生にわたり血球を供給

造血は胎児期には肝臓で、生後は骨髄で行われる

造血幹細胞のニッチの構成、未分化性維持機構はまだ不明な点多