

## プレスリリース

本プレスリリースはカラー版となっております。メールでカラー版をお送りしますのでご希望の方はご連絡ください。連絡先：[hnakajim@sc.itc.keio.ac.jp](mailto:hnakajim@sc.itc.keio.ac.jp)

### 解禁時間

(テレビ、ラジオ、WEB):

平成22年8月27日(金) 午前1時

(新聞)

平成22年8月27日(金) 付 朝刊



# 慶應義塾大学

2010年8月24日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 血液のもとになる細胞を増殖、 治療によって失われた血球を回復させるカギとなるタンパク質を発見 抗癌剤治療後の感染症リスク低下、輸血の必要性減少に期待

造血幹細胞は骨髄中に存在し、一生涯にわたり白血球・赤血球・血小板を作り出す細胞です。通常、造血幹細胞のほとんどは静止状態にありますが、抗癌剤治療後などに血球細胞が減少すると、造血幹細胞は盛んに分裂を始め失われた血球細胞を回復させます。しかしながらその詳しいメカニズムは明らかではありませんでした。

今回、慶應義塾大学医学部血液内科の中島秀明准教授の研究グループは、TIMP-3 とよばれるタンパク質が抗癌剤治療後などの骨髄抑制時に増加し、造血幹細胞の増殖を刺激し血球回復を促進していることを発見しました。TIMP-3 はマトリックスメタロプロテアーゼとよばれる蛋白分解酵素の阻害物質で、癌細胞の浸潤・転移や関節リウマチなどの疾患に関与することが知られています。今回の研究で、TIMP-3 が新たに血液細胞の増殖に関係していることが明らかとなりました。今後、化学療法後の血球回復促進や造血幹細胞移植などへの応用が期待されます。

### 1. 背景

造血幹細胞<sup>1)</sup>は骨髄中に存在する血液のもとになる細胞で、一生涯にわたり白血球・赤血球・血小板を作り続けます。通常の状態では、造血幹細胞はごく一部の細胞がゆっくりと分裂を繰り返すのみで、残りのほとんどは静止状態、いわゆる「冬眠状態」にあります。これに対して、抗癌剤や放射線治療などによって血球が減少した状態、すなわち骨髄抑制<sup>2)</sup>状態になると、減少した白血球・赤血球・血小板を補うために、造血幹細胞は冬眠状態から目を覚まし盛んに分裂を始めます。造血幹細胞を静止状態に保つ因子としてはアンギオポイエチン-1、トロンボポイエチンなどが知られていましたが、その逆に骨髄抑制\*状態に反応して造血幹細胞を静止状態から分裂状態に誘導するメカニズムは全く不明でした。

### 2. 研究成果

慶應義塾大学医学部血液内科中島秀明准教授の研究グループは東京大学医科学研究所との共同研究により、骨髄抑制状態に反応して造血幹細胞を分裂させ、血球回復を促進させる因子を世界で初めて同定しました。この因子はTIMP-3 とよばれ、もともとマトリックスメタロプロテアーゼとよばれる蛋白分解酵素の阻害物質として知られていました。TIMP-3 は癌細胞の浸潤・転移や関節リウマチなどの疾患に関与することが知られていますが、今回の研究でTIMP-3 が新たに血液細胞の増殖に関係していることが明らかとなりました。

中島准教授らは、マウスを用いた実験で抗癌剤投与あるいは放射線照射を行うと約3日後から骨髄中のTIMP-3が増加し数日間にわたり持続することを見いだしました(図1)。これは骨髄抑制状態が始まり回復するまでの期間と一致しており、TIMP-3が骨髄抑制状態からの血球回復に関与していることを示唆しました。

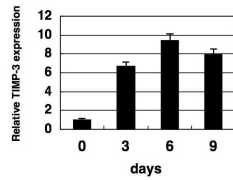


図1 抗癌剤投与後の骨髄中のTIMP-3量の変化

続いて、マウス骨髄から取り出した造血幹細胞にTIMP-3を加えて培養したところ、コントロール群に比較して有意に細胞の増殖が促進されました(図2a)。さらに、マウスの体内でTIMP-3を過剰に作らせたところ、1)静止状態にある造血幹細胞が細胞周期に動員され分裂を始めること、2)多能性前駆細胞<sup>3)</sup>を含む様々な前駆細胞<sup>4)</sup>が増加すること(図2b)が確認されました。

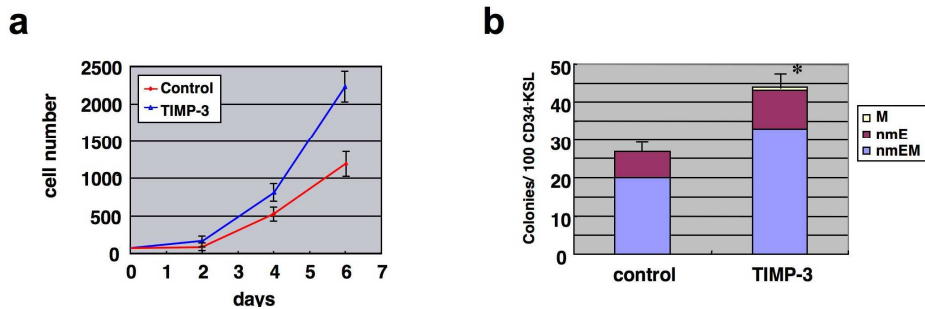


図2 (a) TIMP-3による造血幹細胞の増殖促進効果 (b) TIMP-3による前駆細胞の増加

さらに興味深いことに、TIMP-3を過剰発現させたマウスでは骨髄抑制状態からの回復が促進され(図3a)、逆にTIMP-3を欠損したマウスでは血球回復が遅れる(図3b)ことが明らかとなりました。

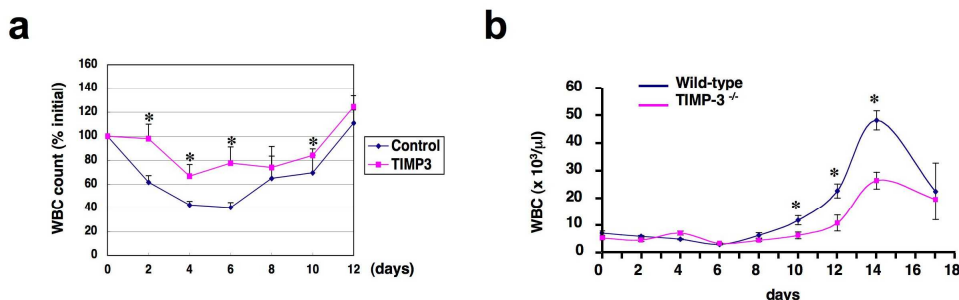
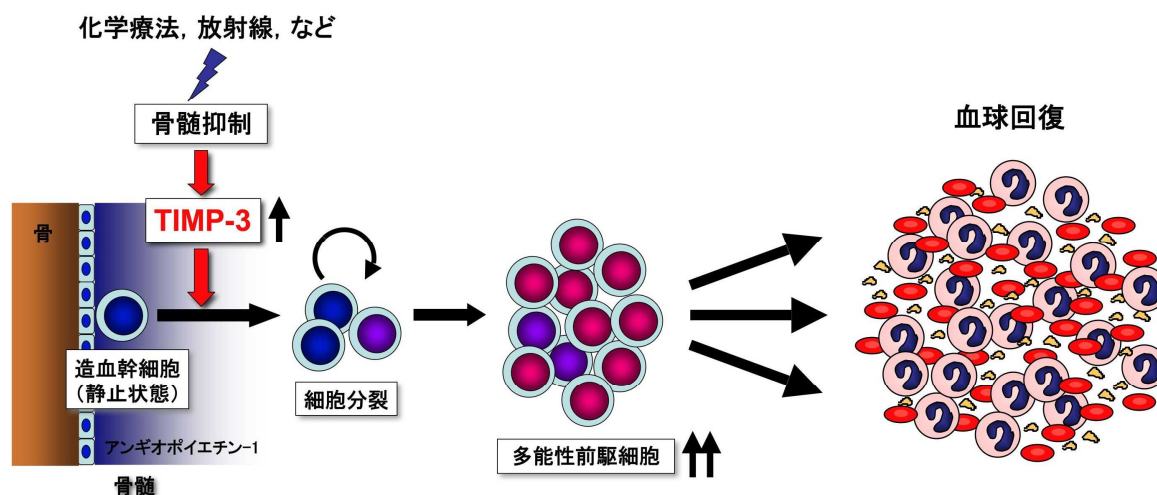


図3 (a) TIMP-3過剰発現による骨髄抑制からの白血球回復促進 (b) TIMP-3欠損マウスにおける骨髄抑制からの白血球回復遅延

続いてどのようなメカニズムでTIMP-3が造血回復を促進しているのか調べたところ、TIMP-3は造血幹細胞を静止状態に保つ重要な因子の一つであるアンギオポイエチン-1の働きを抑えることがわかりました。これによりTIMP-3は造血幹細胞を静止状態から分裂状態に移行させるものと考えられます。

以上の結果から、TIMP-3 は骨髄抑制状態に反応して眠っている（静止状態にある）造血幹細胞を‘起こして’細胞分裂を促すこと、これにより白血球・赤血球・血小板のもとになる前駆細胞を大量に作り出し失われた血球を回復させることがわかりました。



### 3. 今後の展開

本研究により、TIMP-3 は骨髄抑制後の血球回復に重要な役割を果たしていること、TIMP-3 を投与することで骨髄抑制状態からの血球回復が促進されることが明らかとなりました。この研究成果を応用すれば、抗癌剤治療や放射線治療の後に TIMP-3 を投与することで、白血球減少・貧血・血小板減少からの回復が促進され、感染症などの合併症を減らしたり、赤血球輸血や血小板輸血を減らすことができるようになるものと期待されます。また、白血病などの治療として広く行われている臍帯血移植<sup>5)</sup>は、移植細胞数が少ないことによる血球回復遅延が大きな問題となっていますが、TIMP-3 を投与することでこのような問題も解決できるものと考えられます。

### 4. 論文名

‘TIMP-3 recruits quiescent hematopoietic stem cells into active cell cycle and expands multipotent progenitor pool.’

「TIMP-3 は静止状態の造血幹細胞を細胞周期に動員し、多能性前駆細胞を増加させる」  
Hideaki Nakajima, Miyuki Ito, David S. Smookler, Fumi Shibata, Yumi Fukuchi, Yoshihiro Morikawa, Yuichi Ikeda, Fumio Arai, Toshio Suda, Rama Khokha, Toshio Kitamura  
本研究成果は米国科学雑誌「BLOOD」に掲載されます。

On line publication : 米国東海岸時間 8 月 26 日 (木) 正午 (日本時間 8 月 27 日 (金) 午前 1 時) まで発表禁止

Embargo (発表禁止期間) の遵守をお願い申し上げます。

## 用語解説

### 1) 造血幹細胞

血液細胞（白血球・赤血球・血小板）の大元となる、もっとも未熟な幹細胞。骨の中にある骨髓と呼ばれる場所に存在する。すべての血液細胞を作り出す能力（多分化能）と、分裂に際して自分自身を複製する能力（自己複製能）を持つことが特徴。

### 2) 骨髓抑制

抗癌剤の投与や放射線照射を行うと、骨髓中にある未熟な血液細胞が障害を受けるため、血液中の白血球・赤血球・血小板が減少する。このような状態を骨髓抑制と呼ぶ。骨髓抑制状態では、貧血、白血球低下による感染症、血小板減少による出血などの危険が増す。貧血や血小板減少に対してはしばしば赤血球や血小板の輸血が必要になる。

### 3) 多能性前駆細胞

造血幹細胞同様、すべての血液細胞（白血球・赤血球・血小板）に分化する多分化能をもった細胞であるが、造血幹細胞のもう一つの性質である自己複製能を失っているのが特徴。造血幹細胞から一段階分化が進んだ細胞である。

### 4) 前駆細胞

白血球・赤血球・血小板のいずれかの血液細胞の元になる未熟な細胞のこと。このうち白血球・赤血球・血小板のすべてに分化する能力を持った細胞を多能性前駆細胞とよぶ。

### 5) 臍帯血移植

赤ちゃんのへその緒の静脈（臍帯静脈）に含まれる血液を臍帯血といい、そこには造血幹細胞が豊富に含まれていることが知られている。白血病などの血液疾患で広く行われている骨髓移植では骨髓細胞を移植ソースとして用いるが、その代わりに臍帯血細胞を用いる移植方法を臍帯血移植という。臍帯血は一般に細胞数が少ないため、移植後の血球回復遅延や生着不全が起こりやすい。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、文部科学省科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

-----  
本発表資料のお問い合わせ

慶應義塾大学医学部 血液内科 中島秀明

TEL : 03-5363-3785 FAX : 03-3353-3515

Email : [hnakajim@sc.itc.keio.ac.jp](mailto:hnakajim@sc.itc.keio.ac.jp)