



東北大学



報道機関各位

2013年12月6日
東北大学大学院医学系研究科

胎児の造血ホルモンを生み出す細胞を特定

～胎児期の造血メカニズムを解明～

東北大学大学院医学系研究科の 鈴木教郎 講師(新医学領域創生分野)、平野育生 助教(分子血液学分野)、山本雅之 教授(医化学分野、東北メディカル・メガバンク機構 機構長)らは、赤血球をつくる際に必要となる造血ホルモン「エリスロポエチン(EPO)」*¹を生み出す細胞がマウス胎児の神経系組織に存在することを発見しました。

哺乳類の赤血球は、まず胎児期特有の臓器「卵黄嚢(らんおうのう)」でつくられます。その後、胎児の発進が進むと造血の場が肝臓に移行します。産まれた後は、骨髄で赤血球がつくられます。これまでに、胎児の肝臓での造血には肝臓から分泌されるEPOが必要であり、成体の骨髄での造血には腎臓から分泌されるEPOが作用していることがわかっていました。ところが、卵黄嚢が赤血球をつくる際にEPOを供給している細胞は不明でした。本研究グループは、マウス胎児の発育過程において最初にEPOをつくる細胞が神経上皮と神経堤**²と呼ばれる部位に出現することを発見しました。また、これらの細胞でつくられたEPOは、卵黄嚢での赤血球形成を促進することがわかりました。

この研究成果により、長い間の謎であった胎児期の造血メカニズムの一端が解明され、哺乳類における造血機構に新たな知見が加わりました。本研究成果は、2013年12月6日(日本時間同日午後7時)に英国科学雑誌「ネイチャー・コミュニケーションズ」のオンライン版で公開されます。

【研究の背景】

赤血球は生体内のあらゆる臓器に酸素を運搬するという重要な役割を担っています。哺乳類の胎児は、子宮内での発育(個体発生)が進むと、大きくなった身体にくまなく酸素を運搬するために、赤血球を利用するようになります。胎児で最初に赤血球がつくられる場所(造血部位)は、「卵黄嚢(らんおうのう)」と呼ばれる胎児期のみが存在する臓器です。個体発生が進むと造血部位は肝臓に移行し、おとなでは骨の内部「骨髄」が造血部位として使われます(図1)。

エリスロポエチン(EPO)は赤血球を増やすはたらきのあるホルモン(造血ホルモン)の一種です。赤血球をつくるにはEPOが不可欠です。実際に、EPOをつくることができなくなると貧血を発症します。これまでに、胎児が肝臓で造血を行うには肝臓から分泌されるEPOが必要であり、骨髄での造血には腎臓から

分泌されるEPOが作用していることがわかっていました(図1)。ところが、卵黄嚢で赤血球をつくる際に、どこからEPOが供給されているかは不明でした。

【今回の発見】

マウスは受精から20日間は胎児として子宮内で発育します。赤血球のもとになる細胞は、卵黄嚢で成熟し、受精後9日目頃から赤血球が胎児の体内を循環し始めます。本研究グループは、EPOをつくることのできないマウスを解析し、卵黄嚢での赤血球産生にEPOが必要であることを証明しました。次に、EPOをつくる細胞が蛍光を発する遺伝子改変マウスの解析を行い、EPO産生細胞は受精後8日目頃に、将来脊椎になる部位「**神経管**」の周辺に最初に出現することを発見しました(図2)。その後、これらの細胞をNEP細胞(Neural Epo-producing細胞)と名付け、詳細に解析したところ、「**神経上皮細胞**」および「**神経堤細胞**」に分類される細胞群のうち、一部の細胞がNEP細胞であり、実際にEPOを分泌していることが明らかになりました。神経堤細胞は、胎児の神経管周辺の「**神経堤**」で形成され、個体発生に伴って様々な臓器に自ら移動する特殊な細胞です。本研究では、NEP細胞が移動先にむかって列をつくって並んでいる様子を捉えることもできました(図2)。NEP細胞でのEPO産生は、卵黄嚢での赤血球産生が終わり、肝臓での造血が主流となる受精後11日目までに消失しました。これらの結果から、哺乳類の個体発生において、最初にEPOをつくる場所はNEP細胞であり、NEP細胞から分泌されたEPOは卵黄嚢での赤血球産生を促すことがわかりました。

【今後の展開と応用への期待】

本研究では、世界で初めてNEP細胞の存在を明らかにし、NEP細胞から分泌されるEPOが胎児で最初に出現する赤血球の形成を促すことを示しました。卵黄嚢での胎児期造血については、解明されていない点が多く、EPOの必要性や供給元の細胞についても長い間わかっておりませんでした。今回の研究成果により、胎児期の造血メカニズムの一端が解明され、哺乳類における造血機構に新たな知見が加わりました。また、腎臓、肝臓に加えて、新たなEPO産生部位「NEP細胞」を発見したことにより、生体がEPOをつくるしくみへの理解が大きく進展しました。

国内でも多くの患者をかかえる慢性腎臓病では、腎臓からのEPO分泌が低下し、貧血を発症することがあります。今回、EPO産生メカニズムの理解を進めたことにより、腎性貧血^{※3}の病態解明が進み、効果的な治療法の開発に繋がることも期待されます。

なお、本研究は、文部科学省 科学研究費補助金の支援を受けて行われたものです。

【参考図】

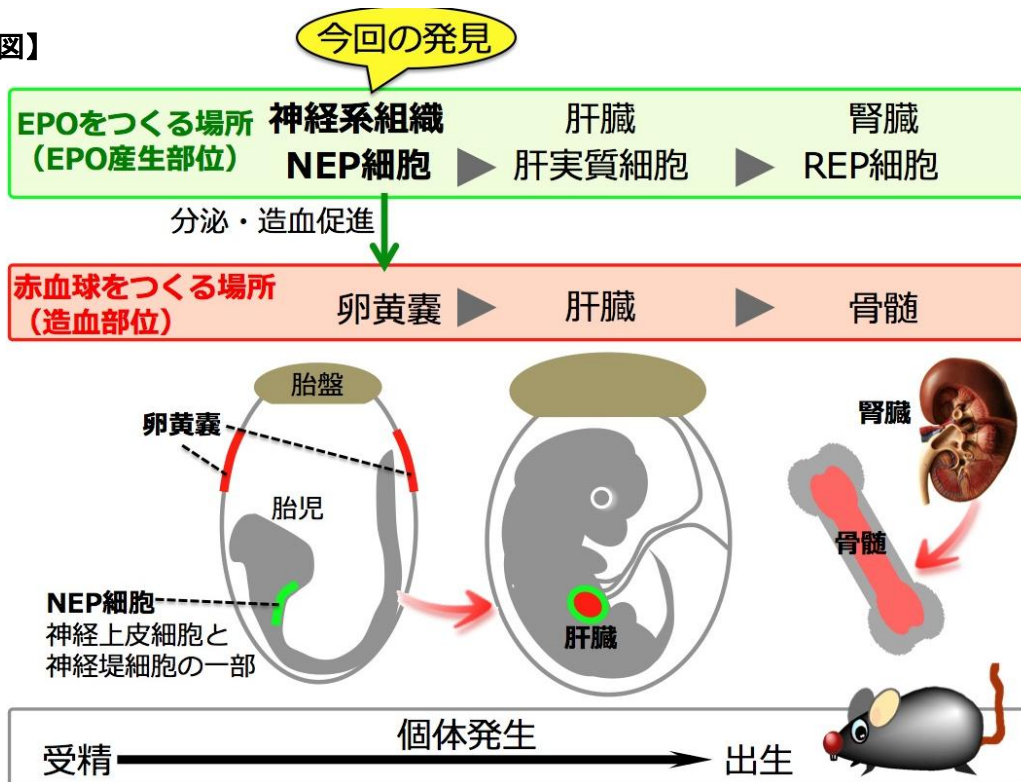


図1 個体発生における造血部位とエリスロポエチン(EPO)産生部位の変遷

赤血球をつくる場所(造血部位)は、胎児の発育(個体発生)に伴って、卵黄嚢、肝臓、骨髄へと移行します。造血に必要なEPOをつくる部位は、胎児の後期は肝臓であり、出生後には腎臓へ移行することが知られていましたが、卵黄嚢での造血にEPOを供給している細胞は見つかっていませんでした。今回、NEP細胞がEPOをつくり、卵黄嚢での造血に必要なEPOを分泌していることを発見しました。

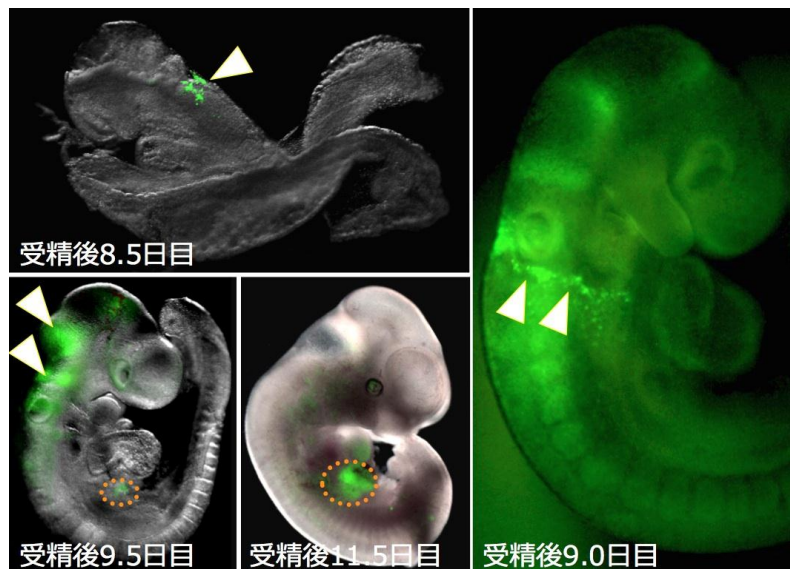


図2 マウス胎児におけるエリスロポエチン(EPO)をつくる細胞の分布

EPOをつくっている細胞が緑色に光る遺伝子改変マウスを解析したところ、受精後8.5日目に最初のEPO産生細胞(NEP細胞、矢頭)が神経管周囲に出現することがわかりました。NEP細胞は神経上皮細胞と神経堤細胞であり、個体発生に伴って、その分布が広がります。受精後9.0日目には1列に並んで移動する様子も観察されます。受精後11.5日目の胎児では、NEP細胞でのEPO産生は消失し、かわりに肝臓のみでEPO産生が営まれます。

【用語解説】

※1 エリスロポエチン(EPO)

赤血球のもとになる細胞に作用し、赤血球産生を促進するホルモンの1種。赤血球は酸素を運搬する役割を担うため、生体に供給される酸素の量が不足すると、EPOの分泌量が増大する。このため、酸素消費の激しい持久性スポーツ選手の間では、EPO製剤のドーピング利用が問題となっている。

※2 神経堤

胎児期に一過性に出現する組織であり、中胚葉、内胚葉、外胚葉に加えて、第4の胚葉と呼称される。形成中の脊椎の付近に神経堤細胞が発生し、その後、全身に散らばる。心臓、顔面、脊椎、副腎など、神経堤細胞の移動先は多様であり、各臓器で臓器形成やホルモン分泌など様々な役割を担う。

※3 腎性貧血

腎臓の機能が低下する慢性腎臓病では、腎臓が硬化萎縮し、EPOをつくる細胞が変性する。そのため、EPOをつくる能力が著しく低下し、腎性貧血が発症する。貧血が続くと心臓の負担が大きくなり、心筋梗塞や脳卒中などの心血管病のリスクが高まる。腎性貧血の治療には、遺伝子組換え技術によって生産されるEPO製剤が成果を挙げている。

【論文名】

Erythropoietin production in neural and neural crest cells during primitive erythropoiesis.

「胎児期造血における神経上皮細胞および神経堤細胞でのエリスロポエチン産生」

掲載予定誌: *Nature Communications* (ネイチャー・コミュニケーションズ)

【お問い合わせ先】

<研究内容に関すること>

東北大学 大学院医学系研究科・新医学領域創生分野

講師 鈴木 教郎(すずき のりお)

Tel: 022-717-8206

Fax: 022-717-8090

E-mail: sunorio@med.tohoku.ac.jp

<報道担当>

東北大学 大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二(ながみ ふうじ)

Tel: 022-717-7908

Fax: 022-717-8187

E-mail: pr-office@med.tohoku.ac.jp