



TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE  
1-3 KAGURAZAKA, SHINJUKU-KU,  
TOKYO 162-8601, JAPAN  
Phone: +81-3-5228-8107

2018年5月25日

報道関係各位

骨髄以外で血液を作る仕組みを解明  
～緊急時の造血に必要な細胞・分子を特定～

東京理科大学

### 研究の要旨

東京理科大学生命医科学研究所の後飯塚僚教授、小田朗永プロジェクト研究員等の研究グループは、貧血や感染症の際に骨髄以外の組織で起こる緊急造血に関与する細胞ならびに分子メカニズムを解明しました。

本研究成果は Scientific Reports 誌に5月29日付けで掲載されます。

本研究成果は日本学術振興会、文部科学省の科研費を受けてなされたものです。

### 【研究の背景】

健康な成体では骨髄に常在する造血幹・前駆細胞から様々な成熟した血液細胞が分化することで、末梢の赤血球、白血球数などが維持されています。そのような血液細胞の基となる造血幹・前駆細胞は骨髄という特殊な環境で維持されており、その維持に関わる環境の細胞や分子については急速に理解が進んでいます。一方、感染症、貧血などの白血球や赤血球が緊急に大量に必要な場合には、骨髄以外の組織、特に脾臓で、髄外造血が起こることが知られていましたが、それに関与する細胞や分子メカニズムについては明らかにされていませんでした。

### 【研究成果の概要】

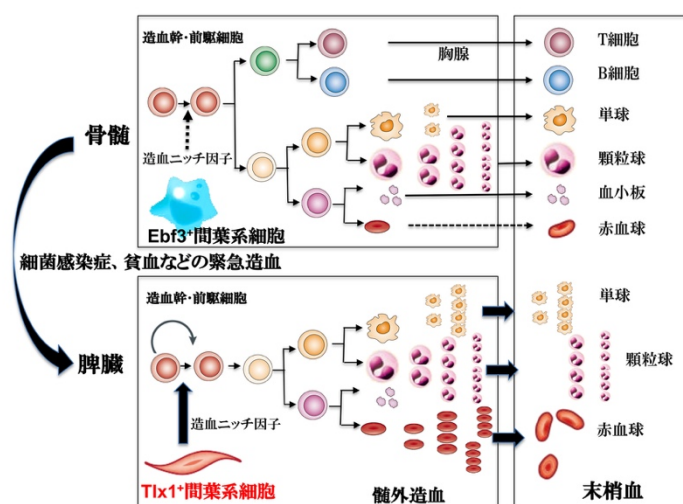
感染症時の緊急造血のモデルである lipopolysaccharide (LPS) 投与による髄外造血モデルを用いて、造血幹・前駆細胞の維持・分化に関与する脾臓の環境について解析した結果、LPS 投与によって、脾臓器官形成に必須の転写因子である Tlx1 を発現する脾臓特有の間葉系細胞で Tlx1 の発現が上昇し、それに伴い、本細胞選択的に造血制御因子の産生も増加し、造血幹・前駆細胞が本細胞に近接して局在することが判明しました。この LPS 誘導性の髄外造血モデルで、遺伝子改変マウスを用いて、脾臓間葉系細胞特異的に Tlx1 を欠損させると、LPS による造血制御因子の産生亢進ならびに脾臓における造血幹・前駆細胞数の増加が消失することから、脾臓における Tlx1 発現細胞ならびに本細胞における Tlx1 の発現上昇が、緊急時造血には必要であることが明らかになりました。さらに、脾臓間葉系細胞特異的に Tlx1 を高発現するマウスを作製した結果、LPS 誘導性髄外造血と同様な現象が観察され、本転写因子の高レベルの発現のみで緊急時造血が再現可能なことが明らかになりました。以

上の結果を総合すると、Tlx1 を発現する脾臓間葉系細胞ならびにその細胞における Tlx1 発現上昇が、緊急造血には必要十分な条件であると結論できます。すなわち、骨髄とそれ以外の組織における造血は、似て非なる細胞群ならびに転写因子によって制御されていることが、初めて、明らかになりました。

### 【今後の展望】

今回、緊急時造血の起こる骨髄以外の組織における造血の制御機構が明らかになったことによって、緊急時には骨髄での造血因子の産生は抑制されるのに対して、脾臓では逆に上昇するなど、造血に関わる環境の共通性ならびに特殊性を比較することが可能になりました。このことは、基礎医学的には、造血幹・前駆細胞の維持や機能に関わる環境構成要素の共通原理の解明に貢献できます。また、応用医学的には、硬組織である骨内腔の骨髄間葉系細胞に比較し、容易に採取可能な脾臓間葉系細胞を用いた造血幹細胞培養系の構築への応用も期待できると考えられます。

図：緊急造血の場としての脾臓



### 【発表雑誌】

雑誌名：Scientific Reports

論文タイトル：Niche-induced extramedullary hematopoiesis in the spleen is regulated by the transcription factor Tlx1

著者：Akihisa Oda, Toshiki Tezuka, Yuta Ueno, Shoko Hosoda, Yusuke Amemiya, Chihiro Notsu, Toru Kasahara, Chiharu Nishiyama and Ryo Goitsuka

DOI：10.1038/s41598-018-26693-x

～本件に関するお問い合わせ～  
東京理科大学 研究戦略・産学連携センター  
〒162-8601 東京都新宿区神楽坂 1-3  
TEL : 03-5228-7440 FAX : 03-5228-7441