

第27回 シスメックス血液学セミナー / 質疑応答

4. 造血幹細胞はシステムはどこまでわかったか

赤司 浩一

【司会・朝長】 赤司先生ありがとうございました。非常に難しい部分を、今日はかなり分かりやすくお話しただけかと思えます。それでも、遺伝子レベルの話は大変難しく感じられた方もおられたかもしれませんが、この際、stem cellに関して疑問に思っておられることも含めまして、赤司先生にご質問いただきたいと思えます。質問が出るまで、私のほうから1~2お聞きしたいのですが、先生、最後のスライドはマウスの系でしたね。ヒトの系ではマウスの系と違う点ということはあるのですか？ 大体近似しているのですか？そして、どこまで実験ができるようになったかということをおちょっと教えていただきたいのですが。

【赤司】 私は試していないのですが、骨髄系の前駆細胞に関しては、ヒトの骨髄から取れます。特にPBSCからも幾らでも取れますので、このような実験は可能だと思います。ただし、私が話したような実験の場合はコンジェニックなマウスを使っただけの移植実験ですから非常に効率がいいのですが、ヒトの細胞を使ってNOD/SCIDとか、common chainのノックアウトNOG/SCIDといった系で調べると効率は多少落ちると思うのです。ただし、可能だとは思いますが。

【司会】 先ほど人間のt(8;21)を入れたのは、マウスですか。

【赤司】 あれはt(8;21)のヒトのAML1-ETOを発現させたトランスジェニックマウスです。

【司会】 皆さんそういうところを、混同されないようにお願いします。人間の白血病の遺伝子変異をマウスに入れているという系でああいうことが観察できているということですね。

早速、質問が幾つか出てまいりました。まず福岡会場からですが、これは演者間の質疑応答ということになります。中熊先生から一つ出ました。(質問) 転写因子の発現調節は血球系の分化方向の決定に大切だと分かりました。この転写因子の発現

はどうやって決まっているのでしょうか。幹細胞のみで生じている現象でしょうか。または、造血支持細胞(ストローマセル)の干渉が必要でしょうか。

【赤司】 ものすごく難しい質問だと思います。非常に回答が難しいです。トランスクリプション・ファクターを入れればある方向に動くということは間違いないわけですが、實際上、先ほどGM-CSFリセプターの例を出しましたが、GM-CSFリセプターからシグナルを入れると、C/EBPが上がると。しかしながら、C/EBPを入れて、今度はGM-CSFリセプターが上がってきます。つまり、この場合どちらが最初かというのとは分かりません。

現在言えるのは、全体としてこれだけ制御がとれているわけですから、簡単に言えば、トランスクリプション・ファクターへの転写へのアクセシビリティの問題だと思います。つまり、よくいわれるエピジェネティックな制御としか現段階では言いようがないと思います。

【司会】 中熊先生、よろしいでしょうか。東京会場から質問が出てまいりました。それでは、別所教授、よろしくお願いたします。

【東京会場・別所】 二つありますが、まず1つ目です。(質問) 前駆細胞というものは多分化の能力を持つとともに、結果的にどの細胞になるかという遺伝的な情報をもともと持っているのでしょうか。それとも、それぞれが選択する能力を持っているのでしょうか。影響を受けるサイトカインを選択することができるのでしょうか。

【赤司】 それはcell-intrinsicな変化のことについての質問だと思うのですが、基本的に前駆細胞は幹細胞の下流にありますから、幹細胞のマルチポテンシャルティというものを少しずつ失っていくという過程にあるということですね。ですから、私が示したのは、もともと造血幹細胞が持っているようなマルチポテンシャルティを、一回失った遺

伝子の中で重要な物をもう一回発現させることによってマルチポテンシャルリティを取り戻すことができるという話です。

そういった細胞の分化というものは、cell extrinsicなシグナルにより変化するでしょうが、実際に遺伝子導入を生体で行っているわけではないので、基本的にはcell-intrinsicにだんだんと分化に制限がついて終わっていくという形をとるといことを言いたかったのです。よろしいでしょうか。

【東京会場・別所】 もう一つあります。これもちょっと難しいかもしれません。

(質問) 造血のバランスというものはどこがコントロールしているのでしょうか。

【司会】 オーバーオールのコントロールですね。

【赤司】 これはそれこそまた非常に概念的な話で、stochasticな系統選択とかいう話があるわけですね。stochasticというと全部丸投げみたいな感じに聞こえるのですが、話としては、stochasticというのは結局は確率的ということですから、幾つもの事象を合わせたものを全体から見ているということになります。

例えば実際に私が示しました分化経路というのが絶対的なものかというような質問を受けるのですが、私は便宜上線で結んだだけでして、実際にはさまざまな、stochasticでも何でもいいのですが、ランダムな分化が起こった結果として、あのような細胞集団が存在するのだと考えています。

つまり、簡単に言うと、パチンコで打った玉が風車の右と左に分かれていって、それ全体としては二つに分かれますが、これは全体としてバランスが取れているわけですが、一個一個の玉を見ていくと、それなりにそこに行く理由があると言う事です。そういうようなものではないかなとも考えています。つまり、全体の流れとしてですから、制御されているというよりも確率的にそういうふうにはしかならないというような形で、それぞれの系統の数が分布しているのではないのでしょうか。

【司会】 ずっと昔から小川真紀雄先生一派がstochastic theoryを樹立されてきているのですが、

それと先生の理論、システムというのは、矛盾はしないと言う事ですね。

【赤司】 ええ、全然矛盾はしていないと思います。ですから、實際上、細胞を取り出す時など、一個一個の動きはstochasticとしか言いようがないわけで、確率論的にしか説明はできないわけですが、それぞれには、恐らく一個一個の細胞に聞いてみれば、理由があると思います。

【司会】 そこを聞きたいという。

【赤司】 例えば複数のシグナルを受ける時、どれが先に行くかとか、そういう問題だと思うのですね。

【司会】 日本に帰ってこられてパチンコに行ったような感じの説明もありましたが、そこがいちばん気になるところです。私は白血病の専門家としては、それと白血病がどういう関係ですかというのを最後に聞きたいと思っています。

そうすると、ある転写因子、その他の遺伝子の仕組みというのを、例えばstem cellはlymphoidもmyeloidも行けるように持っているのだけれども、myeloidがダウンするとlymphoidのstem cellとしての決定状態になるというようなことで理解してよろしいのでしょうか。どちらかという、あるlineageに行く遺伝子群がダウンレギュレートされると、そちらにはもう行かないというようなことで理解してよろしいのでしょうか。

【赤司】 そうですね。ただし、話は単純ではないと思うのです。一つはexpression levelの問題がありますから。

【司会】 ああ、そうですね。levelの問題がありますよね。

【赤司】 そうです。だから、飽くまで両方出しているのは非常にlow levelなのです。

【司会】 stem cellで出ているlevelというのはlow levelで、commitした後のlevelとはもう....

【赤司】 全然違います。

【司会】 例えばオーダーが全然違う。

【赤司】 2 logぐらい違うと考えています。共通前駆細胞が出しているのが大体1 logぐらいの感じですよ。

【司会】 低いけれども、その状態を先生はプライミング状態だとおっしゃっているわけですか。

【赤司】そうですね。まだ、ある lineage に行っていないわけではないですから。だから、down regulation というのは非常に大事ですが、同時に up regulation も起きるわけで、up regulation によって固定されるということも当然あると思います。

【司会】話が急に飛んで申し訳ないのですが、例えば再生不良性貧血とか、MDSとか、PNHの話題を今日は午前中からずっと聞いてきたのですが、先生はそちらのほうは今後九州大学に戻られてからぜひ研究したいとおっしゃっていましたね。研究を始める前の予想としては、例えば再生不良性貧血である抗原が標的抗原ではないかという話題が今出ているのですが、ああいうような質的な変化を起こして免疫系がそこに発動されてくるという機構というのは、もうひとつ白血病と違うのですね。非常に複雑な機構があるかと思いますが、今後どのようにアプローチしていくと、方法論的には明らかになってくると思われていますか。

【赤司】Aplastic Anemiaですか。

【司会】ええ、例えばAplastic Anemia。MDSは先ほどの先生の白血病の標的細胞の話と、アナログで私は聞いていたのですが、Aplastic Anemiaには...

【赤司】やはり先ほどの焼け跡の話ではないですが、とにかく細胞そのものを見てみないと分からないというところがあるのですね。

【司会】もう少し現象をつかみたいということですね。

【赤司】そうですね。それと、まだ細胞がいるところでその細胞を分離して調べることができればと思います。

【司会】そこが再生不良性貧血の最大の難関でして、何しろ小島先生がおっしゃったように燃え盛った骨髄の焼け跡を見ているようなところでstem cellがなかなかいないのですね。これをどうやって見るかというところはどうでしょうかね。免疫抑制療法の後等をねらわれる。

【赤司】免疫療法の後とか、G-CSFを打って、ひょっとしたら末血に出てくるかもしれないとか、そういうことは考えます。免疫療法のと、復活してくるような細胞というのは確かにターゲットとしてはいいと思いますね。

【司会】あれも異常な細胞が復活してきているだろうと思うのですよね。

【赤司】恐らくそうだろうと思います。そのはずですよ。

【司会】それでは、福岡会場で一つ質問が出てまいりました。今朝、開会の辞を述べていただきました齋藤英彦先生からのご質問です。

(質問)非常に明解なお話をありがとうございました。本日の主題の造血幹細胞の自己複製とlineage, determinationとはやや離れますが、もし分かっていたら教えてください。造血幹細胞システムにおいて分化成熟した細胞のみが正常では血管内に入るメカニズムは、どこまで明らかにされていますか。自動的に押し出されるのか、または前駆細胞の成熟とともに遊走能を持つのか。遊走するとすれば、どちらへ行けば血管へたどり着くのかというようなことを教えていただきたい。そしてまた、どのようにしたらそれを知ることができるでしょうか。

【司会】前駆細胞の成熟とともに成熟血球は遊走能を持つようになるのか。そして、骨髄から出てくるのかということですか。

【赤司】少なくともG-CSFを打ったり、それから、cytoreduction(抗癌剤によって)をかけたあとには、末梢血に出てくる細胞というのは、先ほど言いましたCMPとか、GMPとか、MEPとか、そういうのがたくさん出てきますから、ああいった細胞が直接回っているということには間違いありません。

ただ、その細胞が末梢血で分化するわけではなく、そういった出てきた細胞はすべてG₀期に入って分裂を止めていますので、それがまた末梢血には出てくるけれども、結局は骨髄の中に入ってくると。骨髄の中でじわじわと増えて遊走してくるのでしょうが、そのメカニズムについては私は分かりません。少なくとも動員はされるということです。

【司会】骨髄から出ていくメカニズムについてのご質問でしたね。それでは、私から白血病の標的細胞の問題をちょっとご質問したいと思うのですが、例えばAPLという、M3という白血病がありますね。これは昔からどの細胞ががん化しているのか

というのは大変論争がありまして、Gallo先生というHTLV 1を発見した方は、あるシンポジウムで、前骨髄球そのものががん化するのだというようなことをおっしゃっていらして、私はそういうことはないのではないかなと思った20年ぐらい前の話ですが、先ほどの話から言いますと、やはり中間の前駆細胞でないといけないのでしょうか。例えば前骨髄球そのものががん化するということを先生は何か想像できますか。

【赤司】前骨髄球そのものががん化するということはないと思います。やはり前骨髄球のところまで分化が止まっているのだと思いますが、PML-RARを同じように、これはCMPに入れたわけではないですが、顆粒球系の前駆細胞に発現するようなプロモーター、それが先ほどちょっと出てきたMRP8プロモーターなのですが、そのプロモーターでドライブしたトランスジェニックマウスにおいてはやはりAPLが発症しますから、PML-RARは前駆細胞の段階で発現すればAPLになると思います。

【司会】それで、前骨髄球のレベルで止まっていると解釈されるわけですね。

【赤司】そうです。だから、前骨髄球そのものががん化するのではないと思います。それよりもう少し手前のところだとは思いますが。

【司会】先生の定義上の前駆細胞のレベルだろうと。

【赤司】成り得るということですね。プロジェニターのレベルでちょっと...

【司会】それしかなれないという証明ではないということですね。

【赤司】そうではないです。それと、前駆細胞のレベルという話で一つ思うのは、例えばMDSの場合は続発するleukemiaというのはほとんどがAMLで、lymphoidはめったにないですね。

【司会】ないですね。

【赤司】というのを考えると、MDSはclonalといっても、先ほど示されましたように、リンパ球系はほとんど含まれていないのですね。そうすると、MDSの責任cloneというのは前駆細胞レベルではないかと思われま。そういうことは十分考えられるわけで、そういった前駆細胞を標的とした研

究というのは今後ずっと続けていかなければいけないと思っています。

【司会】そうすると、話がまた飛ぶのですが、慢性骨髄性白血病は先生のstem cellレベルの腫瘍だと。

【赤司】そうですね。

【司会】これはまさにlymphoidもそうだとはいわけてですね。

【赤司】ええ、そう思います。ただ、T cellが少ないのが気にはなりますが。T cell crisisが。でも、ありますから。

【司会】そうですね。そうすると、MDSはもうちょっと下がったレベルのstem cell...しかし、あれも多能性幹細胞レベルではありますよね。lymphoidが含まれないということは。

【赤司】lymphoidが含まれるということですか。

【司会】いや、lymphoidが含まれない。

【赤司】そうです。

【司会】まれに含まれるのが、ありますね。

【赤司】B cellがたまにあるくらいですかね。

【司会】分かりました。私ばかりが質問しておりましたが、ほかに、金丸先生からご質問が出ましたので、ぜひお願いします。金丸先生、どうぞ。

【神戸会場・金丸】神戸会場ですが、私から質問したいと思います。

今日の赤司先生のお話は大変興味深いお話で、血球の分化、白血病化という分子レベルでのステップの異常というか、そのあたりの面白いお話をいただきましたが、臨床的に白血病が寛解を経て長期寛解が得られるかどうかというのは、その異常なstem cellの遺伝子レベルの変化で説明ができるのか。あるいは、むしろ正常のstem cellがどれだけ残存しているのか。あるいは、それとの増殖のポテンシャルとありますが、その違いで規定されるような気もするのですが、その辺はいかがでしょうか。臨床的な治療の反応性というか、長期寛解が得られることと分子レベルでの白血病化の直接的な関連というか、そういうものはどのようにお考えでしょうか。

【赤司】それは両方あり得ると思います。つまり、競合だと思っています。例えば、たくさん正常のstem cellを入れて、つまり、マウスにleukemiaを起こさ

せるために Leukemic Fusion Gene を入れ込んで、そこにレスキューのための正常の幹細胞と一緒に打つわけですが、それがたくさんあるようなときにはコンペティションでその leukemia のクローンが負けてしまいますので、そこで leukemia の発症というのは経験的には落ちてきます。ですから、やはり残存の正常幹細胞が非常にたくさんあればあるだけ治癒率は上がるのではないかなとは思いますが、つまり、competitive reconstitution というのを我々はやりますが、その状況になるのではないかなと思えます。

【神戸会場・金丸】それはやはりその遺伝子が決定する。つまり、白血病クローンの遺伝子が決定するということでしょうか。

【赤司】そうですね。もちろんそれだけではなくて、付加的な遺伝子異常もどんどん起きてくるでしょうから、その leukemic clone 自体の proliferating potential ということになると思えます。

【司会】金丸先生、よろしいでしょうか。

【神戸会場・金丸】ありがとうございました。

【司会】それでは、東京会場の別所先生、何かご質問はございませんでしょうか。

【東京会場・別所】それでは、一つ教えていただきたいと思えます。非常に臨床的な話ですが、幹細胞移植の時に、骨髄とか、臍帯血とか、末梢血とか、幹細胞のソースがあるわけですが、実際に回復は末梢血でやった場合に非常に早いということがあり、これは幹細胞と前駆細胞が一緒にあって、前駆細胞のほうの回復が早いのではないかと、ということが一つあると思うのですが、幹細胞というのはソースによって違いはあるのでしょうか。先ほどのような理解でよろしいのでしょうか。

【赤司】少なくとも含まれている細胞群は全く違います。末梢血幹細胞、いわゆる G-CSF で動員した場合は、かなりたくさん前駆細胞と一緒に入ってきますから、当然回復は早いと思えます。それはマウスのモデルでお見せしましたが、前駆細胞自体がやはりかなり回復に関連しているのです。そのせいだと思えます。

【東京会場・別所】末梢血で動員した幹細胞そのものは、骨髄の由来のものも、末梢血で取ったものも、

臍帯血から取ったものも、幹細胞ということであると、そこは同じなのだという理解でよろしいのでしょうか。

【赤司】少なくともマウスのモデルではほぼ一緒ですね。だから、問題なく同じレベルの proliferating potential があると思えます。例えばマウスの stem cell というのは本当に 1 個で完全にすべての lineage を reconstitute してしまいますし、80% ぐらいの造血を置き換えてしまうだけの増殖力がありますから、単純にヒトの場合でそのマウスでの知見が適用できるかどうかというのは分かりません。ヒトでは確実に 1 個の幹細胞では救うことは不可能ですから。

【司会】別所先生、よろしいでしょうか。

【東京会場・別所】ありがとうございました。

【司会】それでは、福岡会場であと二つほどご質問が来ています。一つはテクニカルなことかと思えます。

(質問) 先生が確立された造血幹細胞の系統図と、最初のところでお触れになったと思えますが、SP 細胞、side population ですね、これはどういう関係になるかをご教授ください。

【赤司】いずれも前駆細胞は SP ではありません。SP は飽くまで stem cell の一部分で、松崎さんの素晴らしい論文がこの前「Immunity」に出ましたが、大体、CD34 ネガティブ、Sca-1 ポジティブ、c-Kit ポジティブという、その表現系が最も未分化だといわれていたのが 1996 年の「Science」に中内先生のところから出た論文なのですが、それとはまた別に SP が出てきて、SP の約 50% ぐらいが CD34 陰性であるというようなデータになっていたと思えます。

その SP の中でも最もチップの部分に行くと、いちばん最先端のところなのですが、SP チップと松崎さんは呼んでいたと思えますが、SP のいちばん最先端のところの細胞。そこはほとんど CD34 陰性で、その 1 個をマウスに移植すると、ほとんどすべてのマウスにおいて 1 個の幹細胞からすべての系統造血が構築される。

【司会】1 個の幹細胞で骨髄を再構築できるということですか。

【赤司】 そうです。幹細胞 1 個です。ですから、そこは究極的に純化された幹細胞だということがほぼ確定しています。ですから、前駆細胞は全く SP とは関係のない、全く分化したところに存在します。

【司会】 先生、人の SP 細胞というのはあまりデータがないように思うのですが。

【赤司】 これは取れないのです。かなりやってみたのですが、ほとんど SP 細胞として取れてこないのです。ないことはないのですが、とても実験に使えるような量がないのです。

【司会】 量は取れないが、存在はしているのですね。

【赤司】 存在はしていると思いますが、ちょっと分かりません。

【司会】 CD34 は陽性なのですか。やはりマイナスがあるのですか。

【赤司】 その辺については、実は Daniel G. Tenen のラボで、今、熊大の二内科におられる奥野先生と一緒にやった仕事があるのですが、ヒューマン CD34 のジーン、かなり大きい 140kB ぐらいのジーンをそのままトランスジーンとして入れたマウスで、ヒューマン CD34 の動きをマウスの中で追った実験結果を「PNAS」に発表したのですが、マウスの中での CD34 ネガティブの stem cell がすべてヒューマン CD34 トランスジーンに陽性であるという結論でした。ですから、マウスでは CD34 ネガティブの stem cell が最も未分化といわれていますが、ヒューマンでは CD34 ポジティブの分画にそういう細胞がある、つまり、マウス CD34 ネガティブ相当の stem cell があるということは、ほぼ間違いのないと思います。

【司会】 ありがとうございます。最後に、非常に重要なご質問が慶応大学の池田康夫先生から出ました。

(質問) bcr-abl が非常に少ないコピー数ながら健常人でも見られることがあり、それらの人をフォローアップしても CML を発症しないということ聞いていますが、t(8; 21) などの転座型白血病でのキメラ遺伝子でも同様のことがあると考えてよいのでしょうか。

【赤司】 それはあるのではないかと思いますね。

【司会】 先ほどの先生のね。

【赤司】 ええ、あると思います。だから、本当に必死で見付ければ、かなりとは言いませんが、たまに持っている人がいると思います。

【司会】 minimum residual disease という概念で見ていると、正常人でも少数のコピーがあるというデータがけっこう出ていまして、私が聞いたのでは、中国の工場地帯というのは非常にいろいろな化学物質にさらされていまして、アメリカの細胞遺伝学者が骨髄をたくさん見たら t(8; 21) を持っている人がいて、全く健康だとかいう論文を一回読んだことがあるのですが、遺伝子レベルでもそういうことがあるというふうになるのでしょうか。それから、leukemic stem cell という言葉は progenitor のレベルの細胞も結局含むと、意味していると考えていいのでしょうかということですね。先生はその定義をどのようにされますでしょうかという。これを最後の質問にしたいと思います。

【赤司】 言葉が足りなかったかもしれませんが、結局、stem cell というものの性質の最も大事なものは自己再生ですから、つまり、前駆細胞は自己再生を持っていないのに、その自己再生能力を持ったということです。それともう一つは、分化能力が欠如していてそこにたまるということです。だから、その二つだと思います。その二つを持った細胞を leukemic stem cell と呼べる。つまり、その前駆細胞の段階からそういった細胞が発生するという話をしたつもりです。

【司会】 leukemic stem cell というのが白血病を治す究極の標的細胞だろうと我々は認識しております。本日のテーマの MDS、再生不良性貧血、それから PNH というのは、この標的細胞と同じ意味で、一体どの stem cell がどういう遺伝子異常を内包しているのかというのが今日の午前中からの話題で取り上げられ、将来の重要なテーマになるかと思えます。ただいま赤司先生には、stem cell の遺伝子発現レベルでの分化システムを詳細にご説明いただきました。こういう基礎的な発展が臨床に応用されていきますと、5 年後、10 年後にはもっともっと詳しい stem cell disease の分類、あるいは診断法、治療が発展していくものと期待できます。

どうも、赤司先生、長時間ありがとうございました（拍手）。

【後日ご回答をいただいた質問】

【質問】 臍帯血移植時の造血メカニズムはどのようなのでしょうか。造血能の目安はコロニー数、CD34を測定していますが、効率的に造血能、生着率をみるには何が良いのでしょうか。

【回答】 臍帯血においても正常骨髄と同じ表面マーカーを用いて幹細胞および各種骨髄系の前駆細胞が分離できます。CD34陽性分画には幹細胞と骨髄系前駆細胞が含まれていますし、生着率は通常の幹細胞移植と同様に移植幹細胞量に比例すると考えられます。したがって造血能のパラメータとしてCD34を使うのは理論的には正しいと考えられます。しかし、各臍帯血においてCD34陽性細胞の中に占める幹細胞の割合は大きく異なる傾向があります。幹細胞を含めた詳細な分析を行えばいいのかもしれませんが、幹細胞を分析後回収（ソート）しない限り、ただでさえ少ない移植幹細胞のロスにつながります。臨床の現場では、ご指摘の通りCD34の陽性率を目安とするのが現実的なのではないのでしょうか。

【質問】

- 1) マウスは1個のstem cellで回復すると聞きました。ヒトは不可能だそうですが、体重比から考えて、増量すれば良いという考えとは異なるのでしょうか。
- 2) 好中球性白血病（CNL）についてもAPLと同様に上流の細胞の異常が原因と考えられるのでしょうか。

【回答】

- 1) マウスの体重を20g、ヒトの体重を50kgとすると、2500倍の幹細胞量が必要であると単純計算ができますが、これは約211倍ですからわずかに11回の分裂に相当します。1個のマウス幹細胞を移植しても数ヶ月後にはその1個の幹細胞由来の複数（多数）の幹細胞が分離できますから

生体内で幹細胞自身が自己再生することは確かです。また、マウスの寿命は2年程度ですから、幹細胞もヒトの約50分の1の寿命であればよいこととなります。このようにさまざまなパラメータがあるため、ヒトとマウスの造血の差を単純に生体の大きさの違いだけでとらえることはできないと思います。造血幹細胞がどのように自己再生し、何個の自己再生能をもつ造血幹細胞がどの程度の期間造血を支えているかを知る必要があるわけですが、ヒトにおいてのみならずマウスにおいても分析が難しく詳しいことはわかっていません。ただ、ご指摘のように、理論はともかく増量すればいいという考え方は一般に認められていますし、正しいと思います。

- 2) CNLはヘテロな原因で起こりうる病気です。CNLモデルマウスも知られていません。急性骨髄性白血病で前駆細胞が白血病の源となりうるという話をしたことに対する質問だと思いますが、これは最終的な白血病化の場が前駆細胞段階にある、という意味です。白血病化に至るまでの異常の集積は、すぐに分化してしまう前駆細胞では起こるはずもなく、自己複製能を持つ造血幹細胞でのみ可能です。特に、CNLのように慢性的な経過をとる疾患では、慢性期のCMLのように造血幹細胞レベルで異常が起こっていると考えるべきだろうと思います。

【質問】 造血幹細胞の純化・培養が実際に診断治療にどこまで使われているのでしょうか。現状をご教授ください。

【回答】 ご質問が、CD34陽性細胞ではなく、高度に純化された造血幹細胞を指すものとして答えさせていただきます。

ヒト造血幹細胞を培養して移植するという試みは、ヒトでは行われていません。造血幹細胞を実

験室内で増幅するという技術がまだ確立していません。ただし、CD34陽性、Thy-1陽性の造血幹細胞にさまざまな遺伝子を導入して移植する臨床試験は始まっています。例えば抗HIV効果のある遺伝子を導入して、病気の進行を抑えようという試みです。また、悪性腫瘍、とくに多発性骨髄腫や乳がんに対する自家骨髄移植において、患

者骨髄中の腫瘍細胞の混入を避けるために、CD34陽性、Thy-1陽性の造血幹細胞を純化して移植する試みが10年ほど前から米国では行われていて、一部では大変期待できる結果が得られています。しかしコストの面で負担が大きく、いまだ大規模な臨床試験は行われていないのが現状です。