



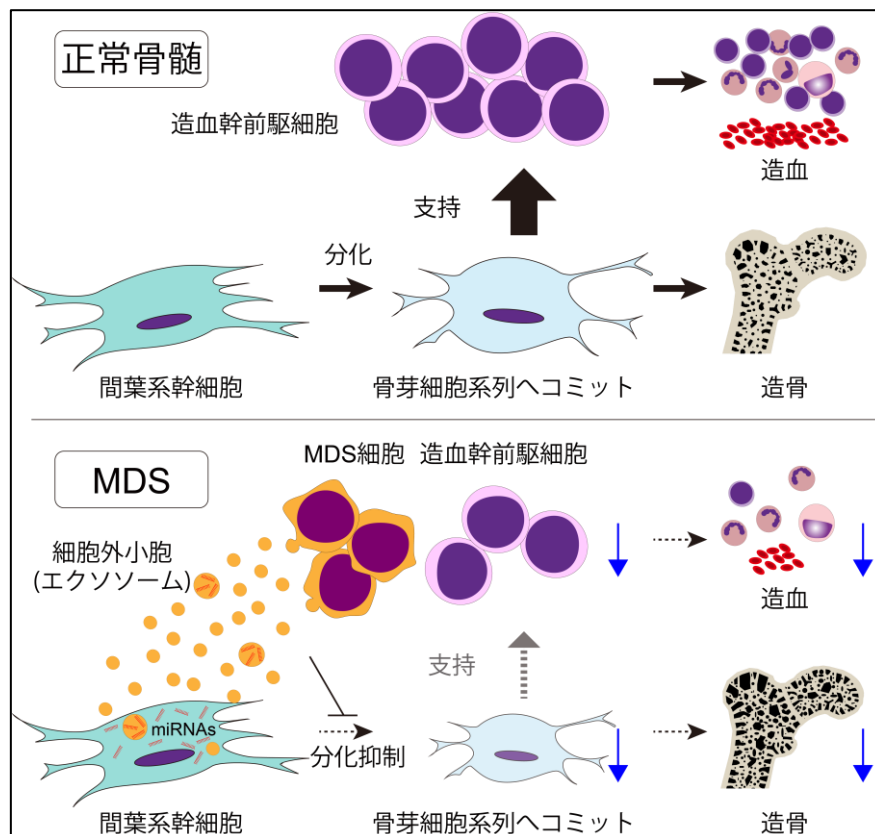
公益財団法人
神戸医療産業都市推進機構
Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe

経営企画部広報戦略課 永田・太田・森口

TEL: 078 - 306 - 2231 E-mail: kbic-pr (末尾に @fbri-kobe.org をつけてください)

骨髄異形成症候群由来エクソソームによる 骨髄微小環境を介した造血不全の新規メカニズムを解明

神戸医療産業都市推進機構（理事長：本庶佑、以下「当機構」）は、林康貴特任研究員（当機構先端医療研究センター血液・腫瘍研究部、日本学術振興会特別研究員 SPD）、井上大地血液・腫瘍研究部長、北村俊雄センター長（研究当時：東京大学医科学研究所（細胞療法分野）教授、現：当機構先端医療研究センター長）らの研究チームが、骨髄異形成症候群（MDS）由来エクソソームによる骨髄微小環境を介した造血不全の新規メカニズムを解明し、その研究成果が5月10日（火）（米国東部時間午前11時）、国際科学誌『Cell Reports』にオンライン掲載されましたので、お知らせします。



正常造血細胞は骨芽細胞系列にコミットした間葉系幹細胞によるサポートを受けています（図上）。しかし、MDS細胞は細胞外小胞（エクソソーム）を介して、間葉系幹細胞の骨芽細胞系列への分化を抑制し、正常造血への支持力が低下します（図下）。それにより本来は弱々しいはずのMDS細胞が骨髄内でドミナントになり、病期が進展していきます。その副産物として、MDSでは造骨が低下し、骨粗しょう症のリスクが高まります。

【本研究のポイント】

MDS は造血幹細胞レベルでの遺伝子変異を伴う予後不良な悪性腫瘍です。

高齢者に多い MDS 細胞は、それ自身では弱々しいクローンであり、細胞自律的には増殖することが難しい細胞です。また、MDS 患者では骨粗しょう症が多いことが知られています。

MDS 患者の骨髄では残存している遺伝子変異をもたない「正常」なはずの造血幹細胞も強く障害を受けていることがわかりました。

しかし、その抑制作用は、血球細胞間での直接的な作用ではなく、周囲の支持的ニッチとして重要な間葉系幹細胞を介していました。

MDS 細胞はエクソソームを介して間葉系幹細胞の骨へのコミットメントを阻害し、ヒトでも認められるように骨形成を障害させます。この骨への正常なコミットメントが正常造血に必須であるために、MDS 細胞が相対的に優位となり病期が進展していくと考えられます。

さらに MDS 細胞が分泌するエクソソーム内の miRNA が間葉系幹細胞の分化を抑制していることもヒト・マウスの広範な探索から明らかとなりました。

MDS は造血幹細胞移植の適応外となる高齢者が圧倒的多数を占めることから、造血不全に至る原因となる MDS 由来エクソソームを制御することで、輸血依存から回避できるなど、今後の新たな治療戦略につながることを期待されます。

※研究成果等の具体的な内容につきましては、**添付資料**をご参照ください。

※報道（取材等）に関する件は、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構・広報戦略課までお問合せ下さい。

※FBRI のロゴは、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構の登録商標です。

■ 発表者

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
先端医療研究センター 血液・腫瘍研究部
特任研究員 林 康貴



東京大学医科学研究所細胞療法分野での学位取得を経て、2019年より血液・腫瘍研究部研究員。2020年より日本学術振興会特別研究員（SPD）。理化学研究所客員研究員。骨髄微小環境の研究に従事。

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
先端医療研究センター 血液・腫瘍研究部
研究部長 井上 大地



神戸市立医療センター中央市民病院に5年間勤務後、東京大学医科学研究所、米国メモリアルスロンケタリングがんセンターで計9年間白血病研究に従事し、2019年より血液・腫瘍研究部上席研究員（グループリーダー）。2021年より同部長。京都大学・神戸大学客員准教授兼任。

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
先端医療研究センター長 北村 俊雄



東京大学医学部附属病院で2年間の内科研修後、東京大学第三内科で血液内科の臨床と研究を6年間行った。その間、国立がんセンター研究所ウイルス部で2年間リサーチレジデントとして研究。その後、米国DNAX研究所に留学、8年間サイトカインシグナル伝達の研究を行った。1996年から東京大学医科学研究所で25年間研究室を主宰。2022年4月から現職。

■お問合せ

研究に関すること

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

先端医療研究センター 血液・腫瘍研究部

研究部長 井上 大地 (いのうえ だいち)

TEL: 078-515-6228 FAX: 078-306-0898

E-mail: d-inoue (末尾に @fbri-kobe.org をつけてください)

報道・取材等に関すること

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

経営企画部 広報戦略課 太田・森口

TEL: 078-306-2231

E-mail: kbic-pr (末尾に @fbri-kobe.org をつけてください)



2022（令和4）年5月13日

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

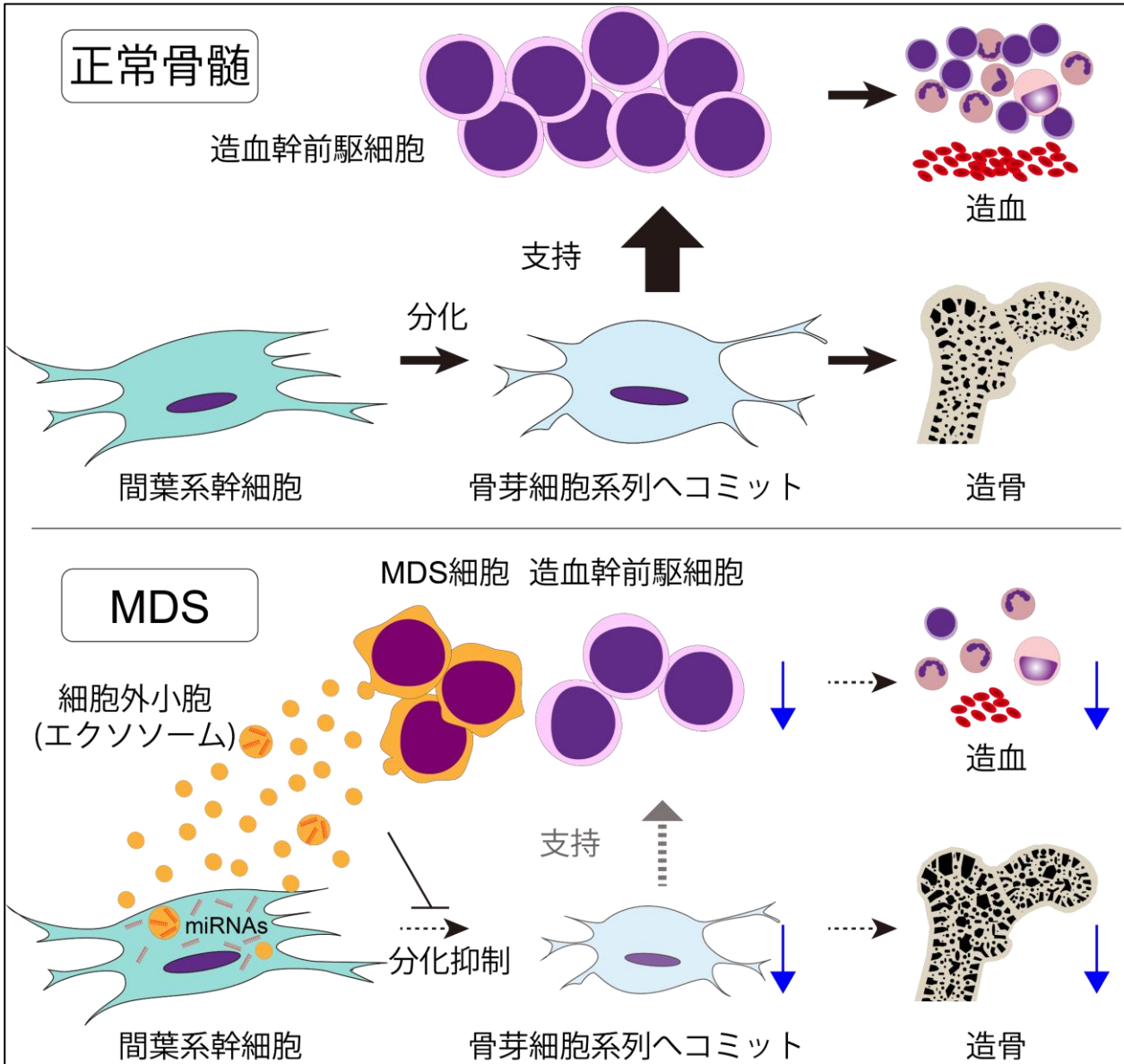
骨髄異形成症候群由来エクソソームによる 骨髄微小環境を介した造血不全の新規メカニズム

神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター血液・腫瘍研究部の林康貴特任研究員（日本学術振興会特別研究員 SPD）、井上大地研究部長、東京大学医科学研究所先端医療研究センター細胞療法分野の北村俊雄教授（研究当時、現神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター長）らの研究チームは、骨髄異形成症候群（MDS）（注1）において MDS 細胞から放出される細胞外小胞（エクソソーム）（注2）が骨髄間葉系幹細胞（MSC）（注3）の分化障害を介して正常造血に対するニッチ機能を破綻させ、造血不全を引き起こす新しいメカニズムを解明しました。

骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic Syndromes, MDS) は遺伝子異常をもつ造血幹細胞 (Hematopoietic Stem Cell, HSC) (注4)に起因する悪性疾患であり、無効造血による血球減少をきたし、高率に急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML) に形質転換することが知られています。AML と異なり増殖が遅くアポトーシスの亢進を特徴とする MDS 細胞が、経時的に骨髄中で正常 HSC に対して優位性を獲得するメカニズムは分かっていませんでした。

本研究では、骨髄微小環境を構成する細胞群のうち骨芽細胞系列にコミットした間葉系幹細胞 (MSC) が正常造血のサポートに不可欠であり、MDS 細胞が MSC の骨芽細胞系列への分化抑制を介して正常造血を間接的に負に制御していることを明らかにしました。またこの制御機構には MDS 細胞由来のエクソソームに含有されるマイクロ RNA (miRNA) (注5) 群が重要な役割を果たすことが示されました。その一方で MSC の数や多分化能は維持されており、骨芽細胞系列への分化誘導を促進することで造血支持能が回復することが分かりました。これらの結果は骨髄環境の改善が造血抑制の解除につながることを示しており、MDS の治療に大きく貢献することが期待されます。

本研究成果は、2022年5月10日（火）（米国東部時間午前11時）に国際科学誌『Cell Reports』（オンライン版）に掲載されました。



研究の背景と概要

赤血球や白血球、血小板といった成熟血球細胞は全て造血組織の幹細胞である造血幹細胞 (Hematopoietic Stem Cell, HSC) より産生されます。造血幹細胞は骨髄の様々な細胞からなる微小環境 (造血幹細胞ニッチ) の支持を受け、自己複製や成熟血球細胞への分化が制御されると考えられています。骨髄間葉系幹細胞 (Mesenchymal Stem Cell, MSC) は造血幹細胞ニッチを構成する細胞の一つであり、骨芽細胞や軟骨細胞、脂肪細胞等様々な細胞への分化能を有し、微小環境を構成する細胞を供給しています。

骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic Syndromes, MDS) は遺伝子異常をもつ HSC に起因する悪性疾患であり、無効造血による血球減少をきたし、高率に急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML) に形質転換することが知られています。MDS において HSC だけでなく MSC の機能異常が知られてお

り、またマウスモデルを用いた研究から MSC の機能異常は造血器疾患様の病態を引き起こすことが報告されてきました。しかしながら、AML と異なり増殖が遅くアポトーシスの亢進を特徴とする MDS 細胞が、経時的に骨髄中で優位性を獲得するメカニズムは分かっていませんでした。そこで、本研究ではエクソソームを始めとする細胞外小胞(Extracellular Vesicle, EV)に着眼し、MSC の異常とそれを引き起こす原因を明らかにし、正常造血を抑制して相対的に MDS 細胞が優位になるメカニズムの解明を目指しました。

まず、MDS モデルマウスを用いた解析、MDS 細胞と正常造血幹細胞との共培養実験の結果から、MDS における正常造血の抑制は骨髄環境を介した間接的なものと考えられました。そこで病理標本とマイクロ CT による解析を行ったところ、MDS モデルマウスでは顕著な骨量の減少を確認しました。血中の骨代謝マーカーの計測値、骨形成計測データが顕著な造骨抑制を示す一方で破骨細胞の活性亢進を認めず、骨形成の低下がその原因と考えられました。こうした骨代謝の異常はヒト MDS 患者検体においても認められました。骨形成低下の原因として MSC から骨芽細胞への分化プログラムを評価するため、単一細胞レベルでの RNA シークエンスを実施しました。MSC はマーカー遺伝子の発現や分化系列とその段階によって骨芽細胞系列や線維芽細胞等のクラスターに分類され、MDS マウスでは骨芽細胞系列クラスターの著しい減少を認めました。その一方で MSC の数や多分化能は維持されており、MDS 環境下で MSC の分化障害は起こるものの、MSC 本来の能力は保たれていると考えられました。

次に骨芽細胞系列への分化障害を起こした MSC が造血抑制を起こしていることを確認するため、正常あるいは MDS 由来 MSC と正常造血幹前駆細胞(Hematopoietic Stem Progenitor Cell, HSPC) の共培養を行いました。2 週間共培養後に正常 HSPC のコロニー形成能を調べた結果、MDS 群では正常 HSPC のコロニー形成能が障害され、造血支持能の低下が確認されました。この造血抑制は、MSC に骨芽細胞への分化誘導を促進することで完全にレスキューされ、MSC の骨芽細胞への分化が造血支持能の回復に不可欠であることが明らかとなりました。

続いて MDS 細胞と MSC における細胞間コミュニケーションの手段としてエクソソームに着目し、その影響を骨芽細胞系列分化と造血支持能の観点から解析を行いました。MDS 由来のエクソソームは骨芽細胞分化の関連遺伝子の発現誘導を抑制し、また造血支持能を低下させることがわかりました。エクソソームは miRNA 等の機能分子を輸送する媒体として知られています。そこで MDS 由来エクソソームが MSC に異常を起こすメカニズムを詳細に解析するため、中に包含される miRNA の網羅的発現解析を行いました。興味深いことに、2 種類の MDS モデルマウスと、38 検体の MDS 患者由来エクソソームにおいて高発現する miRNA 群は多くのシグナルパスウェイを共通して標的としており、その中には MSC の生存・増殖や骨芽細胞分化に関わるものを多く含んでいました。これらの結果から、MDS 細胞から放出されるエクソソームに含まれる miRNA が、MSC に異常を生じ造血不全を引き起こす上で主要な役割を担っていると考えられます。



研究の成果と意義・今後の展開

本研究は、骨髄異形成症候群(MDS)では MDS 細胞が産生するエクソソームが骨髄間葉系幹細胞(MSC)の骨芽細胞分化障害を介して造血不全を惹起することを明らかにしました。この知見は骨髄環境の改善により造血抑制の解除につながることを示しています。MDS は骨髄移植以外に根治療法のない難治疾患です。しかし罹患者の多くは高齢者であるため移植療法の対象となりにくく、造血不全による輸血依存に陥りやすいという問題があります。そのため骨髄微小環境の改善で正常造血を回復させることができれば、輸血依存の解消につながると期待されます。また MDS 細胞より分泌されるエクソソームを抑制できれば、MDS の治療に大きく貢献することが期待され、エクソソームを制御し骨髄環境を改善する新規治療法の開発に取り組んでいます。

■用語解説

(注 1) 骨髄異形成症候群(MDS)

遺伝子異常をもつ造血幹細胞に起因する造血器腫瘍で、無効造血による血球減少や血液細胞の形態異常を特徴とする。高齢者に多く、造血不全、感染症、白血病への進展などをきたす予後不良な疾患群である。

(注 2) 細胞外小胞(エクソソーム)

細胞から分泌される、脂質二重膜構造をもつ 100nm ほどの小胞。miRNA 等の核酸やタンパク質、脂質等の機能分子を内包しており、細胞間コミュニケーションのツールとして機能しうることが示されている。サイズや分泌経路等による様々な名称の細胞外小胞をまとめて Extracellular vesicles, EVs と呼称することが推奨されているが、ここではより世間に浸透しているエクソソームの名称を用いた。

(注 3) 間葉系幹細胞(MSC)

骨髄や脂肪などの間葉組織に存在する、自己複製能と他分化能をもつ体性(組織)幹細胞のひとつ。骨や軟骨、脂肪細胞等へ分化することができる。

(注 4) 造血幹細胞(HSC)

主に骨髄中に存在する造血系の組織幹細胞で、自己複製能を有し、赤血球や白血球、血小板といった成熟血球細胞を産生する。

(注 5) マイクロ RNA

21 から 25 塩基からなる 1 本鎖 RNA 分子であり、タンパク質をコードしないノンコーディング RNA の一つ。一般に標的遺伝子の 3'UTR を認識し、標的 mRNA の翻訳抑制や分解によりその遺伝子発現を抑制すると考えられている。

特記事項

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」、JSPS 科研費(15H04855, 20K21622, 20J01911, 21K16258)、先進医薬研究振興財団、テルモ生命科学振興財団、大和証券ヘルス財団、横浜市立大学先端医科学研究センター共同利用・共同研究拠点事業「マルチオミックスによる遺伝子発現制御の先端的医学共同研究拠点」、日本新薬公募研究助成の支援によっ



て行われました。

■論文タイトルと著者

英文タイトル

MDS cells impair osteolineage differentiation of MSCs via extracellular vesicles to suppress normal hematopoiesis

タイトル和訳

MDS細胞は分泌する細胞外小胞を介してMSCの骨芽細胞系列への分化を傷害し正常造血を抑制する

著者名

Hayashi Y, Kawabata KC, Tanaka Y, Uehara Y, Mabuchi Y, Murakami K, Nishiyama A, Kiryu S, Yoshioka Y, Ota Y, Sugiyama T, Mikami K, Tamura M, Fukushima T, Asada S, Takeda R, Kunisaki Y, Fukuyama T, Yokoyama K, Uchida T, Hagihara M, Ohno N, Usuki K, Tojo A, Katayama Y, Goyama S, Arai F, Tamura T, Nagasawa T, Ochiya T, Inoue D*, Kitamura T*.

*corresponding author

掲載誌：*Cell Reports*

DOI：10.1016/j.celrep.2022.110805

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 <https://www.fbri-kobe.org>

FBRI：Foundation for **B**iomedical **R**esearch and **I**nnovation at Kobe

神戸医療産業都市推進機構（理事長：本庶佑）は、阪神・淡路大震災からの創造的復興プロジェクト「神戸医療産業都市」の中核的支援機関および先端医療研究機能を併せ持つ財団法人として2000年3月に設立されました。2018年4月、神戸医療産業都市推進機構へと組織を発展的に改組、「健康長寿社会に向けた課題解決策を神戸から世界へ発信していく」ことを掲げ事業を推進しています。

先端医療研究センター 血液・腫瘍研究部 URL <https://www.fbri-kobe.org/laboratory/research5/>

がんになりにくい、がんと診断されても希望のある社会に向けて

高齢化に伴い二人に一人ががんになる時代です。2019年に発足した血液・腫瘍研究部は、ゲノム、エピゲノム、転写、スプライシング、タンパク等の観点から未知のメカニズムを追求し、国内外の研究機関との連携ならびに産学官連携の上、治療応用へとつなげることを目標とします。特に急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群など予後不良な悪性疾患に対して、腫瘍学の常識にとらわれず、様々な視点から「がん」を捉えることで新しいサイエンスの扉を開き医療へ還元することを目指します。



公益財団法人
神戸医療産業都市推進機構
Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe

■お問い合わせ

研究に関すること

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
先端医療研究センター 血液・腫瘍研究部
研究部長 井上 大地 (いのうえ だいち)
TEL : 078-515-6228 FAX: 078-306-0898
E-mail : d-inoue (末尾に @fbri.org をつけてください)

報道・取材等に関すること

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
経営企画部 広報戦略課 太田・森口
TEL : 078-306-2231
E-mail : kbic-pr (末尾に @fbri.org をつけてください)