



幻の血液幹細胞 －先駆者達の飽くなき戦い－

新潟市医師会

森 山 美 昭

臨床の間では、しばしば不思議な現象に遭遇する。不思議とは未だ科学的に十分に説明出来ない現象であるが、中でも個人的に興味あることはヒトの骨髄（末梢血も）中に主に存在する血液幹細胞（hematopoietic stem cell）のことである。

血液学を専攻して間もなく、当時、“まぼろし”と言われた血液幹細胞が生体外の環境（in vitro）でコロニー（細胞の塊）として捕えた論文（メトカルフラ、1966年）に遭遇して以来、その不思議な魔力に魅了されたのである。現在、その血液幹細胞の存在を疑う人はいないが、今でも私にとって、幹細胞は幻であり驚異の存在である。

今から100年（1909年）程前、幹細胞の存在を始めて提唱したのはロシアの発生学者マキシモフであるが、万人が納得するためには、1961年トロントのティルとマカロックがマウスの照射実験を発表するまでの50年間を待たねばならなかった。この成功の背景には、1702年顕微鏡学者レーウェンフックによる細胞（赤血球）の発見、1742年トランプレーによるヒドラの再生能力の研究（初めて動物組織の移植に成功）、1855年ウィルヒョウによる「全ての細胞は一つの細胞から生まれる」ことの発見、1951年ロレンツらによる照射マウスへの骨髄細胞移植の成功（当時、静脈内に投与した骨髄細胞が再び骨髄へ回帰するなんて誰も信じていなかった。今でもその機序は不明だが、奇跡が起きたのであった）、1952年スティーヴンスによるテラトーマ（奇形腫）の未分化細胞（胚細胞）の証明、1959年バーンスタインらによる遺伝性貧血マウスに胎児肝細胞移植で貧血を是正（細胞療法幕開け）など、先駆者達の洞察力和飽くなき挑戦があったことを忘れることが出来ない。

1950年前後には、900rad 照射でマウスは全て30日以内に死亡し、分裂が速い皮膚、腸、骨髄細胞が短期間に破壊されることが証明され、当時、放射線の細胞破壊力が注目されていた（1960年代にはホジキン病の治療に応用）。1960年4月白血病の治療を研究していたマカロック（33歳）は物理学者で放射線に詳しいティルと共同し、放射線が細胞に与える影響を調べる目的で、致死量照射マウスに最低何個の骨髄細胞を移植することでマウスを救うことが出来るか実験を開始した。マカロックは移植した骨髄細胞がどの程度根付いているか好奇心に駆られて、早め（移植10日目）に数匹を犠牲にし解剖した。腹部を切開すると、大きな脾臓が飛び出し、そこには肉眼で見える数個の“こぶ”（細胞の塊＝コロニー）を見つけて驚いた（若し、早めに解剖せず、マウスの生存率のみ追及していたら、この“こぶ”を発見する事はなかったはずである。時間が過ぎると、こぶを構成している細胞は成熟し拡散・消失するから）。更に、形成された“こぶ”の数と移植した骨髄細胞数の間に明らかな相関が認められ、これはクローンであると確信した。後日、その“こぶ”が赤芽球、幼若白血球、巨核球、リンパ球などで構成されていること、また“こぶ”が出来やすい場所（微小環境の重要性）があることを証明したが、“こぶ”を構成する全ての細胞が一個の細胞（幹細胞）から由来することを直接証明すべく窮地にあった。当時、彼等の実験で全ての学者が幹細胞の存在を納得した訳ではなかった。1962年ティルは教え子である大学院生ベッカーにこの難問を博士号のテーマとして与えた。X線を照射すると細胞の染色体に、識別可能な異常を残すことがあり、それ

は子孫に引き継がれるため、マーカーとして追跡できると言う洗練された実験で、彼はマーキングした骨髓細胞をマウスに移植し形成された“こぶ”（脾コロニー）の細胞を分析して、その“こぶ”が同じマーカーを有する細胞群で構成されていることを証明した。即ち、コロニー（細胞の塊）が一個の親細胞から出来ていることを華麗な方法で明らかにしたのである。更に、脾コロニーを切り取り、細胞液として、致死量照射マウスに移植すると、再び同様の脾コロニーを形成することが可能であり、これを数回繰り返すことが出来ることを示した。この事実は、形成された脾コロニー内に再びコロニーを形成しうる幹細胞、即ち自己複製能を有する細胞が存在することを示唆したのである（多元論ドグマの崩壊）。これら一連の実験で、骨髓細胞内に特殊化して各血球になる分化能と自身と同じ細胞を生み出す自己複製能も有する幹細胞が存在することを証明したのである。

その後、血液幹細胞が分化するか複製するかの選択は stochastic (random) であることを示した。血液幹細胞の存在が確認された時、その分離は間もないと思われたが、染色法による顕微鏡検索では紫色に染まるだけで、その同定には25年以上の時間を要した（現在でも、2個に1個程度の同定）。1988年ワイスマンらは脾コロニー法とモノクローナル抗体を駆使し、血液幹細胞は骨髓細胞 15,000個に1個程度で、かつ、マウスの血管を毎日2-10万個の幹細胞が通過していること突き止めた（なぜ幹細胞が循環中に飛び出すか不明である）。しかし、残念ながら、現在でもヒトの血液幹細胞（CD34陽性）を形態的に同定することは出来ず、未だ幻の細胞でもある。

一方、骨髓中に長期増殖可能な血液幹細胞の存在が明らかになったが、1960年代の骨髓移植（ヒトからヒト）は総じてうまくいかなかった。最大の問題は拒否反応と移植片対宿主病（GVHD）の克服であった。1968年ヒト白血球抗原（HLA）の発見とそのタイピングの進歩、さらに免疫抑制剤（1970年 MTX の投与）や全身照射（TBI）の開発によって、所謂「ヒト同種骨髓移植の“近代”」

が始まったのである（トマス教授のノーベル賞受賞記念講演）。そして1970年代には、この近代的骨髓移植（BMT）が急速に世界に普及するのである（1975年2月、二内でその第一例が実施）。そして1985年には末梢血、1988年には臍帯血が移植に応用され、血液幹細胞移植が多様化した。更に、血液幹細胞の機能的特性（骨髓への回帰能、分化能、自己複製能）は周辺に存在するストローマ細胞（支持組織）による微小環境（niche）によって強く影響され、分化転換（可塑性）して心筋、肝細胞、血管内皮細胞、神経細胞などの他の系列細胞へ分化することが、in vitro（1998年ヒトES細胞の樹立）およびex vivo（2000年移植例でドナー由来の肝細胞、筋、胆管細胞の存在）で証明され（ウィルヒョウ・ドグマの崩壊）、幹細胞移植が他の臓器再生を目的とする治療法になりうる可能性が示唆された。将来、幹細胞表面に発現する接着分子や自己複製因子の同定、ストローマ細胞機能(nicheの新生や活性化)の解明によって、幹細胞の特性(stochasticドグマなど)は人為的に制御され、新しい医療が開発されるであろう。移植前処置による“無造血期”の短縮も身近かな問題である。

22年前、自己末梢血幹細胞移植(PBSCT)で、移植後好中球数が500/ul(生着)に至る日数を出来るだけ短縮できないか、自験例を解析し、移植細胞(CD34)数(Y)と移植後好中球が500/ulに達する日数(X)を求め、 $Y=1862.7X^{-2.5444}$ を得た。この式はCD34陽性細胞を大量移植しても、Xを7日以内に短縮することは極めて困難（移植された幹細胞が骨髓に回帰し、分化・成熟に要する日数）であることを示すが、この克服にも幹細胞の人為的制御が必要であろう。100年前のマキシモフの仮説は正しかったが、僅か10ミクロンの血液幹細胞が、長い間、多くの学者を魅了してきた力は何か？それは想像を遥かに超えた能力を秘めた不思議な細胞であり、自然の驚異への挑戦でもあった。人類が続く限り、ドグマとの戦いは続くが、紫色の“美しい”幹細胞は幻であり続けて欲しいと願っている。