

生体イメージングによる特発性血小板減少性紫斑病の病態解析と新規診断治療標的の確立
生体二光子イメージングにより新たな血小板産生過程を明らかに
～インターロイキン1アルファにより制御される巨核球破裂型造血～

自治医科大学分子病態治療研究センター 分子病態研究部 教授
東京大学循環器内科・JSTさがけ（兼務） 西村 智



血小板はどのように作られるのか？ ITPの治療にむけて

特発性血小板減少性紫斑病（以下ITP）は、原因基礎疾患がないにもかかわらず、網内系を中心に血小板の破壊が亢進し、血小板減少を来す後天性疾患である。ITPの診断には骨髓穿刺は必須ではないものの、基礎疾患の除外のためにしばしば検査が行われている。また、治療としては、ステロイド投与、脾摘が行われる他、血小板数を維持できない患者では血小板輸血およびトロンボポイエチン（以下TPO）製剤が用いられるが、臨床効果は十分とはいえない症例も多い。

末梢血中の血小板数は厳密に制御されており、生理的にはほぼ変動せず一定に保たれている。一方、炎症時には急激な一過性の血小板数増加が認められ、血小板造血が促進されているとも考えられている。では、血小板はどのように骨髓巨核球からつくられ、造血はどのように制御されているのだろうか。そして、どのように大量の血小板をつくりつづけているのだろうか。巨核球からの血小板造血に関しては非常に長い議論があった。古典的に用いられている実験系である培養胎児巨核球を観察していると、非常に長い足をのばしてその先端から血小板が放出される「proplatelet」という細胞形態が存在している。培養巨核球の観察から、多くの研究者はこのproplateletが唯一の血小板造血の方法であると考えていた。一方、この形態で放出される血小板数には限りがあり、実際に生体維持に必要な血小板数を満たせない、という意見も存在していた。特に、炎症時の血小板の急激な増加を説明するには、本過程は不十分だったといえる。

では、血小板の比較的短い寿命にもかかわらず、血小板が生理的に維持され、厳密に制御されるためには何が必要だろうか。より効率的な血小板放出の過程があるのではないかと、また、それらを制御する因子が存在するのではないかと我々は考えた。培養巨核球細胞は非常に特殊であり生体を十分に再現していない可能性が高く、「生体で」血小板造血を評価する必要がある事は自明である。そこで、生体での血小板放出を顕微鏡観察により詳細に検討した。そして、本研究により血小板減少性疾患に対する、TPOにかわる治療の基礎知見が得られると考えられる。

では、血小板をつくる過程は生体ではっきりとみることができるのだろうか？・・・骨髄の二光子イメージングにより可能になり、新しい放出過程（破裂型血小板造血）があることがわかった。

我々は、生きたマウスをみるのに特化した顕微鏡技術開発を行った。その過程で、従来は考えられなかった解像度（時間的にも空間的にも）で骨髄を観察できるようになった。そして、多くの観察を重ねるうちに、確かにproplateletという造血過程は生体でも存在するものの、放出される血小板の時間あたりの数は非常に少なく、炎症時には別の過程が存在していることがわかった。実際に、新たな血小板産生の過程があることに気付き、「巨核球が破裂して血小板を短時間にかつ大量につくる」「破裂型血小板造血」であることから、我々は「Rupture」と名付けた。定常状態では必ずしも多くない破裂型造血ですが、炎症時、あるいは、急激に血小板を除去した後には、一過性に増加していることがわかり、生体での急速な血小板要求に対応する主要な血小板産生過程と考えられた。

では、どのようにしてこの破裂型造血は誘導されるのか？我々は、さらに、巨核球を破裂させる一つの因子が炎症性サイトカインとして知られるインターロイキン1アルファであることを明らかにしている。一般的な固定概念では、「骨のなかの血小板一個一個が見えるわけがない」が、進歩した光学技術を積極的に用いることで、世界にさきがけて骨髄中の造血過程を単一血小板レベルで観察することができた。その結果、いままで議論のあった血小板放出に関し、proplateletとは違うあらたな破裂型造血が存在していること、炎症時などの急性造血に用いられていること、制御にはインターロイキン1アルファが重要であることを明らかにしている。

今後は本所見をヒトに応用し、ITPに対する特異的・低侵襲治療に役立ていく予定である。

また、本研究結果はJ Cell Biology誌に採択されている（2015. 4. 現在 in publication）。

骨髄イメージング

