

## 必須アミノ酸バリンの欠乏が体内の造血幹細胞を減らし 放射線を使わない骨髄移植法の開発へ

### 1. 発表者：

山崎 聡（東京大学医科学研究所 先端的再生医療社会連携研究部門 特任准教授）  
中内 啓光（東京大学医科学研究所附属幹細胞治療研究センター 幹細胞治療分野 教授）

### 2. 発表のポイント

- ◆生体内の血液細胞を一生産供給する能力を持つ造血幹細胞は必須アミノ酸であるバリン濃度が非常に低い環境において細胞分裂や生着能力が失われることを発見した。
- ◆バリンが欠損した人工飼料をマウスに与えると生体内の造血幹細胞が減少することを見出した。
- ◆本発見は、血液疾患や免疫不全患者が造血幹細胞移植を受ける際の、放射線照射による合併症リスクの軽減につながり、より安全な造血幹細胞移植が受けられるようになることが期待される。

### 3. 発表概要

東京大学医科学研究所の山崎聡特任准教授（先端的再生医療社会連携研究分野）と中内啓光教授（幹細胞治療/スタンフォード大学）らの研究チームは、必須アミノ酸バリン(注 1)を中心としたアミノ酸バランスの変化が造血幹細胞(注 2)の生存機構に大きく影響することを見出した。また、本発見が侵襲性の高い放射線療法に代わる、安全かつ効率的な新規造血幹細胞移植の手法となることを示し、ヒトでの臨床応用につながる結果を得た。

本研究成果は 10 月 20 日付の米国科学誌「Science」のオンライン版に掲載される。

### 4. 発表内容

#### 研究の背景

造血幹細胞は生体内の全ての血液細胞を供給する組織幹細胞であり、造血幹細胞移植は造血器疾患および重症自己免疫疾患に対して有効な治療法である。造血幹細胞移植に伴う放射線療法はドナー細胞を生着させるために必要な前処置であるが、患者にとっては

不妊、慢性的な疲労倦怠感、食欲減退等多くの副作用を引き起こし非常に侵襲性が高い。よって、安全性・有効性の高い移植法の確立は患者の生活の質（Quality of Life:QOL）向上のためには不可欠な重要課題である。また、これまで世界中で造血幹細胞の機能維持に必要なさまざまな条件の検討・解析が行われてきたが、アミノ酸バランスが造血幹細胞の機能に影響することを報告した例はない。

## 研究内容

東京大学とスタンフォード大学の共同研究チームは、試験管培養により各アミノ酸が造血幹細胞に及ぼす影響を評価した結果、造血幹細胞をバリン欠乏条件下で培養すると急速に生存率および骨髄再建能(注 3)が低下することを発見した (図 1)。また、バリン欠乏性飼料を給餌されたマウスでは顕著に造血幹細胞の数が減少することから、このマウスに放射線照射なしで造血幹細胞移植を行ったところ、移植された細胞が長期的に生着することが確認された (図 2)。しかも前処置として放射線照射を行った場合と比較して、移植後の不妊症等の副作用は認められなかった。さらに、試験管培養条件におけるヒト造血幹細胞においてもバリン欠乏条件下では生存率が低下すること、およびヒト造血幹細胞によって血液系が構成されているマウスにバリン欠乏性飼料を給餌すると、マウス体内のヒト造血幹細胞の数が著しく減少することを見出した。

## 研究の成果

本研究では、必須アミノ酸であるバリン欠乏性飼料を給餌するという生理的な条件下で、造血幹細胞が著しく減少することを示した。また、この結果によって、放射線照射をすることなく効率的に造血幹細胞移植が可能であることを示した。移植されたマウスでは不妊等の副作用が現れなかったことから、将来的に放射線療法に代わる画期的な前処置法へと臨床応用されることが期待される。

本研究は文科省科学技術研究費、東京大学医科学研究所スタンフォード大学戦略的パートナーシップ構築プロジェクトの援助によって行われた。

## 5. 発表雑誌

雑誌名 : **Science** (10月20日オンライン版)

論文タイトル : Depleting dietary valine permits nonmyeloablative mouse hematopoietic stem cell transplantation

著者 : Yuki Taya, Yasunori Ota, Adam C Wilkinson, Ayano Kanazawa, Hiroshi Watarai, Masataka Kasai, Hiromitsu Nakauchi<sup>1</sup> and Satoshi Yamazaki

## 6. 注意事項

日本時間 10 月 21 日(金) 午前 2 時(米国時間 : 20 日(木)午後 1 時)以前の公表は禁じられています。

## 7. 問い合わせ先 :

東京大学医科学研究所 先端再生医療社会連携研究部門

特任准教授 山崎 聡 (ヤマザキ サトシ)

東京都港区白金台 4-6-1

Tel:03-6409-2478, 2480

FAX: 03-6409-2481

E-mail:arm\_lab@ims.u-tokyo.ac.jp

## 8. 用語解説

(注 1) バリン : 疎水性アミノ酸、非極性側鎖アミノ酸で必須アミノ酸の 1 つ。

(注 2) 造血幹細胞 : 生体内の全ての血液細胞に分化できる幹細胞。主に骨髄に存在し、白血球、赤血球、血小板、肥満細胞、樹状細胞を生み出す。

(注 3) 骨髄再建能 : 造血幹細胞を移植した際に、移植された個体の体内で移植された造血幹細胞が生着し、造血をする能力。

## 9. 添付資料

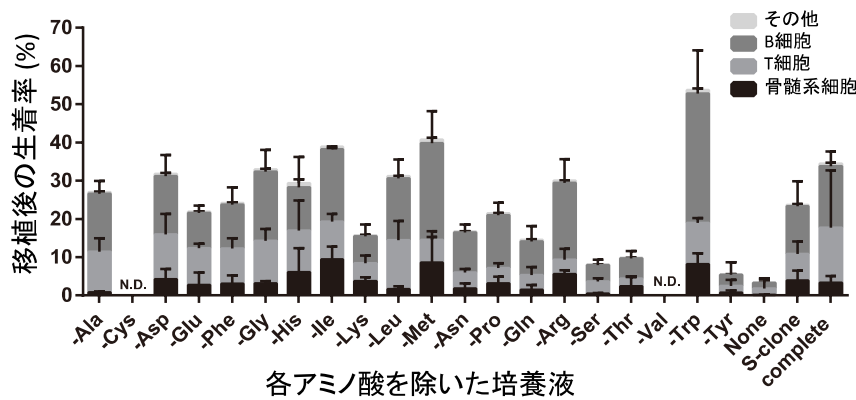


図1. バリンとシステインを欠損した培養液中では造血幹細胞は骨髄生着能を失う。造血幹細胞を各アミノ酸が1つだけ除かれた培養液中で一週間培養を行い、これを放射線照射したマウスに移植することで、培養後の造血幹細胞の能力を解析した。その結果、システインとバリンを除いた培養液において造血幹細胞の骨髄再建能が著しく減少していた。

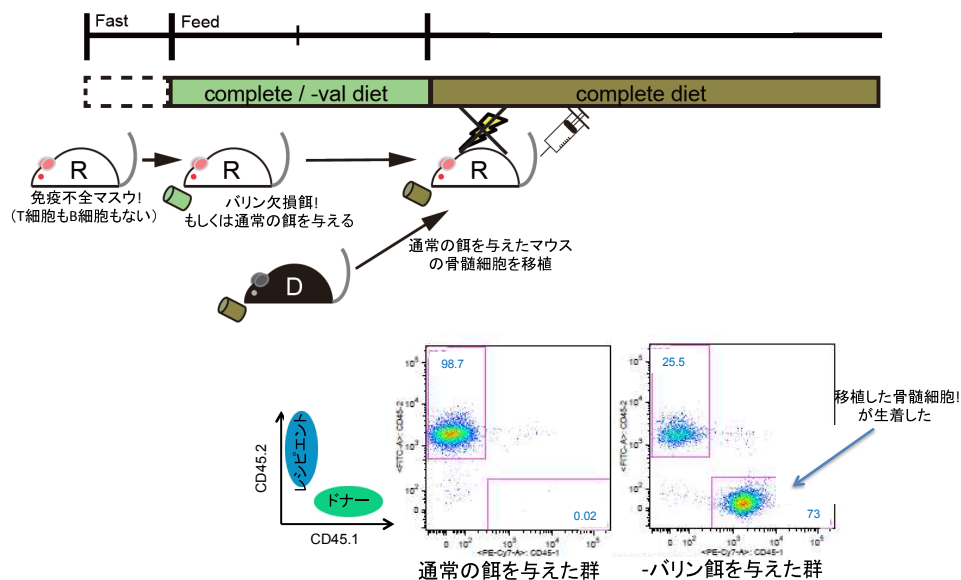


図2. バリンを除いた人工飼料を与えることで放射線を用いない骨髄移植が可能になる。免疫不全であるマウスにバリンを除いた餌を与え造血幹細胞を減少させた後に、通常の餌を与えた健康なマウスの骨髓細胞を移植することで放射線照射を行わないでも、免疫

不全マスの造血系が回復し、正常の免疫機能を取りもどした。しかし、免疫不全マスのバリンを含む通常の餌を与え移植した場合には造血系が回復することなく、免疫不全マウスは治癒にはいたらなかった。