

2019年12月4日(水)

Remodeling of Bone Marrow Hematopoietic Stem Cell Niches Promotes Myeloid Cell Expansion during Premature or Physiological Aging.

Ho YH, Del Toro R, Rivera-Torres J, Rak J, Korn C, García-García A, Macías D, González-Gómez C, Del Monte A, Wittner M, Waller AK, Foster HR, López-Otín C, Johnson RS, Nerlov C, Ghevaert C, Vainchenker W, Louache F, Andrés V, Méndez-Ferrer S.

Cell Stem Cell 25(3):407, 2019

骨髄造血幹細胞ニッチのリモデリングは、早期または生理的な老化にともない骨髄球系細胞の増加を促進する

骨髄に局在する造血幹細胞(HSC)の数は加齢にともない上昇するが、増えたHSCの機能は低下している。HSCの内因性および外因性の老化メカニズムについてはよくわかっていない。巨核球は、近接するHSCの細胞周期を静止期に調節することが知られている。しかしながら、病的もしくは生理的な老化における巨核球とHSCの相互作用の変化については不明である。ハッチンソン・ギルフォード早老症候群の早期老化は、生理的な老化の特徴を再現するが、これらがHSCもしくは微小環境(ニッチ)の構成細胞のどちらの変化から生じるのかは未解明である。今回我々は、骨髄ニッチの変化が、早老症および生理的な老化の骨髄造血を促進することを示す。加齢にともない、HSCを支持する骨髄ニッチは、骨組織の近辺で減少する一方、離れた場所で上昇していた。骨髄におけるノルアドレナリン作動性の神経支配の増加は、 β 2アドレナリン受容体を介したIL6の発現上昇を介した巨核球形成を促進した。また、 β 3アドレナリン受容体を介して発現するNos1活性の低下は、骨内膜ニッチの減少および類洞への巨核球の局在化と相関していた。一方、 β 3アドレナリン受容体アゴニストの早老症マウスへの投与は、早期の骨髄球系細胞およびHSCの拡大を抑制し、HSCの巨核球との近接した局在パターンを回復させた。すなわち、病的もしくは生理的な老化は骨髄球系細胞の増加を誘導するが、それは骨髄ニッチを標的とすることにより、改善可能であることが示唆された。