

2022年9月21日(水)

Bone marrow imaging reveals the migration dynamics of neonatal hematopoietic stem cells

Takahara Y, Higaki T, Yokomizo T, Umemoto T, Ariyoshi K, Hashimoto M, Sezaki M, Takizawa H, Inoue T, Suda T, Mizuno H.

Commun Biol 5(1):776, 2022

生体内イメージングによる新生児造血幹細胞が AGM 領域→骨髄内に移動する仕組み解明

造血幹細胞 (HSC) は血管壁から生成され、周産期に血液中を循環する。しかし AGM 領域で発生した HSC が骨髄に入る方法については不明である。本研究では、HSC の動態を経時的に観察するために、HSC ニッチ形成に不可欠な軟骨内骨化によって形成された新生児長骨の骨髄を可視化する生体内イメージング法を開発した。内因性 HSC は、HSC マーカー遺伝子 Hif の制御下で tdTomato で標識されており、骨を貫通するレーザーを備えたイメージングシステムにより、壊れやすい新生児からの出血を避けるために不可欠な、非破壊の脛骨における新生児の tdTomato 標識された HSC の生体内イメージングを行った。新生児 HSC の移動速度は、成人 HSC の移動速度よりも高速であった。新生児 HSC は、新生児期の一過性構造である骨を貫通する血管を介して脛骨の外側から内側に移動し、骨髄の血管壁に定着する。

造血幹細胞(HSC)はヒトでは骨髄に存在し、血液の主要成分である種々の血球に分化する非常に重要な存在である。胎生期には大動脈-性腺-中腎(AGM)領域から造られ、その後骨髄にある niche に移動して生着し、必要に応じて造血機能を担うと考えられているが、詳細は未だ不明である。筆者らは、これまでの試みに欠けていた「リアルタイムに細胞の移動を捉える」ために、SHG イメージングという組織透過性の高い高出力レーザーを用いた手法を駆使して、前論文で作製した Hif-tdTomato^{hi} 細胞=HRC のタイムラプスイメージング法を確立した。その結果、従来不可欠な骨破壊を一切行うことなく、新生児マウス脛骨における HSC の骨髄への移動方法と時期を示した。また、RNA シークエンスを行い、新生児 HSC に細胞移動、細胞骨格、細胞接着関連遺伝子の発現が高いことを見出し、成獣 HSC との運動性の違いについて報告している。これにより、発生後、最初に造血を行っている臓器から骨髄に造血機能が移る仕組みと時期について、その一端を解明したといえる。

論文紹介者: 東京歯科大学 解剖学講座 准教授 松永智