

# 造血幹細胞とミトコンドリア代謝

城下 郊平 小林 央 田久保圭誉

国立国際医療研究センター生体恒常性プロジェクト

## はじめに

近年、組織幹細胞の静止期性の維持や分化増殖に代謝制御が重要な役割を果たしていることが明らかになってきている<sup>1)</sup>。造血幹細胞は、自己複製能と多分化能を有し、すべての血液細胞を再構築する機能を有する組織幹細胞の一つである<sup>2)</sup>。定常状態では骨髄に存在し、細胞周期を静止期に留めることで機能を維持している。造血幹細胞においても代謝研究が進められており、静止期にあって全般的な代謝活性が低いという特徴からミトコンドリアにおける酸化的リン酸化(OXPHOS)の寄与は少ないと考えられてきたが、最近ミトコンドリア特異的な蛍光標識や代謝特性が詳細に解析可能となり、造血幹細胞性の維持にも深く関与していることが明らかとなってきた<sup>3)</sup>。今回は、まずこれまでの造血幹細胞の代謝制御についての知見を振り返り、ミトコンドリアが造血幹細胞において果たす役割を代謝と幹細胞維持の両面から概説したい。

## 造血幹細胞の発生過程の代謝変化

細胞の生存にはエネルギー通貨であるATPが必要である。細胞内のATP産生機構には、細胞質における解糖系(glycolysis)とミトコンドリアにおけるOXPHOSの2つがあり、造血幹細胞は分化・自己複製の過程でこれらへの依存度を調節していると考えられている(図)。

造血幹細胞の代謝を発生過程から考えると、胎生期造血の場合であるFetal liverでは、OXPHOSが主体である<sup>4)</sup>。実際、胎生期造血幹細胞でミトコンドリア呼吸鎖複合体ⅢのサブユニットであるRISPを欠損させると早期に死亡することが報告されている<sup>5)</sup>。その後、成人期になると造血の場は骨髄へ移行し、造血幹細胞は骨髄内で近傍の微小環境(ニッチ)に支持されて存在する。ニッチは、間葉系幹細胞などの細胞成分と、栄養や酸素濃度、サイトカインなどの非細胞成分からなり<sup>6)</sup>、これらのニッチ因子によって幹細胞性は維持される。酸素分圧にして15mmHg前後の低酸素環境は非細胞性のニッチ因子の代表例であり<sup>7)8)</sup>、代謝活性の低い静止期(G0期)の維持に重要とされる<sup>9)</sup>。このように造血環境の変化に応じて造血幹細胞はOXPHOSから解糖系へとエネルギー代謝をシフトさせる代謝可塑性を有している。

## 造血幹細胞における解糖系

これまでの研究から造血幹細胞の代謝恒常性の維持において解糖系が重要な役割を果たすことが明らかになってきた<sup>4)</sup>。Pyruvate dehydrogenase (PDH)は解糖系の最終代謝産物であるピルビン酸を乳酸へ変換する。PDHはPyruvate dehydrogenase kinases (PDK)から制御を受けており、ピルビン酸の