

14. 低酸素が erythropoietin 依存性造血細胞株に与える影響

三 上 誠

指導教授：杉 原 尚

〔目的〕低酸素 (hypoxia) では腎臓から erythropoietin (EPO) が分泌され骨髄で赤芽球造血が亢進する。加えて赤芽球系前駆細胞自身や造血微小環境を形成する間質細胞が hypoxia に対し様々な応答を示すと考えられるが、その実体は明らかではない。私は、EPO 依存性造血細胞株へ hypoxia が与える影響について検討し、赤芽球系前駆細胞の hypoxia に対する応答を考察した。

〔方法〕EPO 依存性・spectrin 陽性で赤芽球系前駆細胞の性格を有する UT-7/EPO を normoxia (20% O₂) と hypoxia (1% O₂) の条件で培養し、以下の比較検討を行った。

〔結果〕Hypoxia では細胞突起 (pseudopods) の出現率が4.9%から19.1%へと亢進し、fibronectin を coat した transwell での細胞運動能が有意に亢進した。しかし、赤芽球系細胞に発現している接着因子である E-cadherin・VLA-4・VLA-5 の発現に明らかな差はなかった。ヒト骨髄間質細胞 (HBMSc) との共培養では pseudo-emperipoiesis (P-EMP) を認め、hypoxia では P-EMP が有意に亢進した。EPO 添加時 hypoxia で day3 以降の増殖は有意に低下した。EPO 非添加時に UT-7/Epo は apoptosis に陥るが、hypoxia と normoxia で有意差はなかった。EPO 非添加時に apoptosis は HBMSc との共培養で有意に抑制されたが、normoxia と hypoxia で有意差はなかった。Hypoxia では hypoxia inducible factor (HIF)-1 α の発現が亢進した。

〔考察〕今回の結果から、hypoxia では赤芽球系前駆細胞自体の運動能の亢進が起こると考えられた。Hypoxia では転写因子である HIF-1が増加していたが、これは標的遺伝子のプロモーター領域の hypoxia responsive element (HRE) に結合し、転写を亢進させる。腫瘍細胞進展と関連が指摘される autocrine motility factor (AMF) 遺伝子はこの HRE を有するため、HIF-1による AMF の転写亢進が hypoxia での UT-7/Epo の運動能亢進に関与している可能性が考えられ、現在検討中である。