

刺激によって、チロシンリン酸化を受けると共に、Jak3 ならびに Jak2 に直接会合する分子である。いずれも分子内に SH3 領域、ITAM、VPS ドメイン、NPF モチーフ、UIM (ユビキチン会合モチーフ) を有している。我々は、STAM1、STAM2 の *in vivo* での機能を解析するために、それぞれの遺伝子欠損マウスを樹立した。STAM1 欠損マウスは正常に出生するものの発育障害を認め、24 週齢までに全例死亡した。T 細胞、B 細胞等の分化・成熟に異常は認められず、また、T 細胞の IL-2 ならびに抗原刺激に対する増殖反応も正常であった。しかし、病理組織学的解析の結果、大脑海馬 CA3 領域の錐体細胞層の脱落が認められた。さらに、STAM1 欠損初代培養神経細胞において、神経細胞死の感受性が亢進していた。STAM1 は神経系において重要な機能を担う分子であり、特に海馬 CA3 錐体細胞の生存・維持に必須の分子であることが示唆された。他方、STAM2^{-/-}マウスは正常に出生し、表現型において野生型マウスと明らかな差異は示さなかった。STAM1^{-/-}STAM2^{-/-} マウスは胎生 8.5 日以降の発生が遅れ、胎生 11 日目にすべて死亡した。STAM1^{-/-}STAM2^{-/-}マウスは胎生 8.5 日で起こる体軸の回転が起こらず、腹側形態形成の異常が認められた。以上の表現型から STAM ファミリー分子も腹側形態形成に必須であることが解った。

さらに、T 細胞における STAM ファミリー分子の役割を明らかにするために Cre/loxP システムを利用し T 細胞特異的 STAM1^{-/-}STAM2^{-/-} マウスを樹立した。この欠損マウスにおいて、胸腺細胞数、特に、single positive 胸腺細胞数の有意な減少と末梢 T 細胞の著明な減少を認めた。また、T 細胞受容体刺激及び IL-2、IL-7 に対する胸腺細胞の増殖反応が著しく低下していた。このことから、STAM ファミリー分子は T 細胞の分化・成熟・生存において重要な役割を担っていることが示唆された。

「サイトカインによる血球の発生・増殖・分化の制御」

東京大学分子細胞生物学研究所 宮島 篤

全ての血液細胞は成人の骨髄中に存在する造血幹細胞に由来する。しかし、個体の発生過程では、まず卵黄嚢での胎児型赤血球とマクロファージの産生を中心とした一次造血に始まり、成体型赤血球、リンパ球、顆粒球、マクロファージなどの成体型血液細胞とそれらを産生する長期造血再構成能をもつ成体型造血幹細胞は胎児内の大動脈/生殖隆起/中腎 (AGM: Aorta/Gonad/Mesonephros) 領域で発生する。胎生中期に前腸から形成された肝臓は、血液細胞を受け入れ、骨髄での造血が開始される出生時期まで最も主要な造血器官として機能する。一方、胎生肝臓には成体肝臓のもつ種々の代謝機能がなく、造血器官として機能しながら、代謝器官へと変化する。すなわち胎生後期から出生時にかけて、肝臓は機能的に大きく変化を遂げる。

我々はマウス AGM 細胞の初代培養系を確立し、IL-6 ファミリーのサイトカインであるオンコスタチン M (OSM) が血球産生および血管内皮細胞の増殖を促進することをみいだした。血球と血管内皮細胞とが共通の前駆細胞 (hemangioblast) に由来する

ことを示す様々な結果がすでに報告されているが、本培養系においては、OSM に依存して増殖する血管内皮様の細胞から血球が産生されることから、この血管内皮様の細胞集団に hemangioblast が存在することが予想された。そこで、hemangioblast の実態を明らかにするために、種々の細胞表面分子に対する抗体を使い hemangioblast を同定することを試みた。AGM に存在する CD34 様分子に類似した podocalyxin like protein 1 (PCLP1) を発現した血管内皮様細胞集団に、長期の血球再構成能をもつ細胞が存在することを明らかにした。

胎生肝臓は胎生期における最も主要な造血器官であり、胎生肝臓には造血を支持する環境が整っていると考えられる。一方、この時期の肝臓は消化器官としての機能は殆どもたず、胎生肝臓は造血を行いながら消化器官へと分化する。我々はマウス胎生肝臓の細胞培養系を確立し、肝細胞分化が OSM あるいは細胞の高密度培養により誘導されることを見出した。また、この胎生肝細胞培養系に血液幹細胞を加えることにより血球が大量に産生された。この培養系では、AGM 由来の造血幹細胞による造血が、胎生肝臓由来の造血幹細胞に比べて格段に効率よく行われ、しかも、AGM 由来造血幹細胞の長期造血再構成活性の増幅が認められた。すなわち、AGM 由来の造血幹細胞が胎仔肝で盛んに増殖と分化を行うことを *in vitro* で再現したといえる。この胎仔肝造血環境において、OSM は AGM 造血幹細胞の維持・増殖に重要である。一方、胎仔肝で増殖する血球は OSM を産生し、それが肝細胞の成熟を促進することから、造血細胞と肝造血環境とは OSM を介した相互作用によって互いの分化を制御している可能性が考えられる。

【参考文献】

- Mukouyama, Y., T. Hara, M.J. Xu, K. Tamura, P.J. Donovan, H. Kogo, K. Tsuji, T. Nakahata, and A. Miyajima. *In vitro* expansion of murine hematopoietic progenitors derived from the embryonic aorta gonad mesonephros region. *Immunity* 8, 105-114, 1998.
- Hara T., Nakano Y., Tanaka M., Tamura K., Sekiguchi T., Minehata K., Copeland N.G., Jenkins N.A., Okabe M., Kogo H., Mukouyama Y., and Miyajima A. Identification of podocalyxin-like protein 1 as a novel cell surface marker for hemangioblasts in the murine aorta-gonad-mesonephros region. *Immunity* 11, 567-578, 1999.
- Kamiya A., T. Kinoshita, Y. Ito, Y. Morikawa, E. Senba, K. Nakashima, T. Taga, K. Yoshida, T. Kishimoto, and A. Miyajima. Fetal liver development requires a paracrine action of oncostatin M through gp130. *EMBO J* 18, 2127-2136, 1999.
- Kinoshita T., T. Sekiguchi, M.J Xu, Y. Ito, A. Kamiya, K. Tsuji, T. Nakahata, and A. Miyajima. Hepatic differentiation induced by oncostatin M attenuates fetal liver hematopoiesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 96, 7265-7270, 1999.
- Miyajima A., T. Kinoshita, M. Tanaka, A. Kamiya, Y. Mukouyama and T. Hara. Roles of Oncostatin M in hematopoiesis and liver development. *Cytokine and Growth Factor Reviews*

11:177-183, 2000.

Takeuchi M., Sekiguchi T., Hara T., Kinoshita T., and Miyajima A. Cultivation of AGM-derived hematopoietic stem cells in the fetal liver microenvironment amplifies long-term repopulating activity and enhances engraftment to the bone marrow. *Blood*, in press