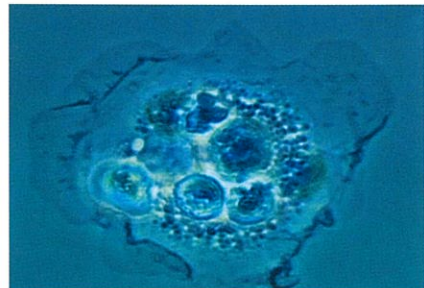


6. DNase IIと赤血球造血の謎

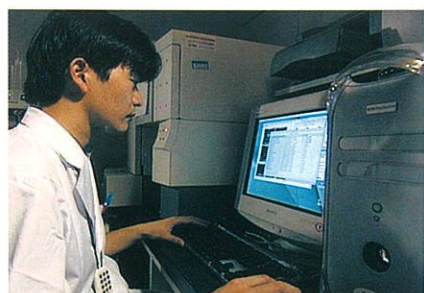
●DNase IIが働かないことと貧血

ノックアウトマウスの肝臓から取り出したマクロファージを観察すると他の細胞に異常は見られませんが、マクロファージだけがもがき苦しむように死んでしまいます。

マクロファージの異常がなぜ赤血球造血のバランスをくずしてしまうのか、さまざまな可能性が考えられます。そして研究解明の方向は、いよいよ赤血球造血の究極の謎へと向かっていきます。



DNAを分解できない
DNase II ノックアウトマウスのマクロファージ



7. 赤血球の脱核とマクロファージ

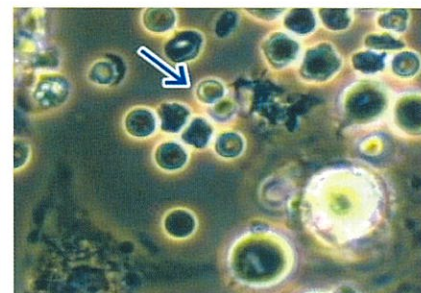
●脱核とマクロファージとの関わりについて



研究の経緯を話す長田先生

赤血球造血とマクロファージの関わりについてはさまざまな仮説があります。マクロファージが脱核の突破口となる穴をあけているのではないかと。そしてその後、核だけ吸い出しているのではないかと。

いったいそこでは何が起こっているのか、試験的にマクロファージと脱核前の赤芽球を同居させて培養してみました。



脱核した細胞を
マクロファージが細胞内に取り込む

●初めてとらえた脱核の瞬間

少し変わった細胞分裂の様な現象が見られます。

後でわかったことですが、これが脱核の瞬間だったのです。一見分裂したかに見える細胞を明視野観察にすると、片方がほんのり赤くなっていることがわかります。さらに染色すると核が抜け出ていることも確認できました。

脱核の瞬間を初めてとらえた映像です。脱核はいちど始まると速やかに完了するようですが in vitro の実験では核と赤血球はなかなか離れません。どのように核と赤血球が離れるのでしょうか、そこにマクロファージはどのように関わっているのでしょうか。

脱核したあとの細胞がマクロファージに取り込まれる様子も見られました。こうして探求はさらに新しい展開に進もうとしています。



赤血球脱核の瞬間

長田重一先生 略歴

長田 重一（ながた しげかず）
大阪大学大学院・生命機能研究科/医学系研究科・教授
昭和52年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了（理学博士）
チューリッヒ大学分子生物学研究所研究員（インターフェロンのクローニング）、東京大学医科学研究所助手（G-CSFの解析）、大阪バイオサイエンス研究所所長（アポトーシスの解析）を経て平成7年より大阪大学教授

Emil von Boehringer Prize、Robert Koch Award、Prix Laccasagne、朝日賞、高松宮妃癌研究基金学術賞、恩賜賞・学士院賞など。文化功労者

赤血球造血の謎

アポトーシス研究からの考察

■監修

大阪大学大学院医学系研究科 生体制御遺伝学講座
大阪大学大学院生命機能研究科 時空生物学講座

教授 長田 重一 先生

■生命の探求の奥深さとおもしろさ

埼玉医科大学名誉教授 平嶋 邦猛 先生

科学上の飛躍的發展は、屢々、異なった研究領域の接点から生まれます。多分化能造血幹細胞の存在確定も放射線医学と血液学の接点から生まれました。長田重一先生のグループは、アポトーシス研究について素晴らしい業績を挙げてきましたが、最近、その研究過程で、DNase II 酵素のノックアウトマウスを造っている時、胎仔が重症の貧血で13日目に死に絶えることを発見しました。そして、その胎齢の時期は、造血の場は肝臓に切り替わり、有核赤血球から脱核が起こる時期なのです。この時、肝臓の中には、赤血球の核を未消化のまま沢山取り込んだ巨大なマクロファージが目立ちました。この巨大なマクロファージが、重症の貧血の発現にどのような機序で関与するのか、いくつかの可能性が考えられます。

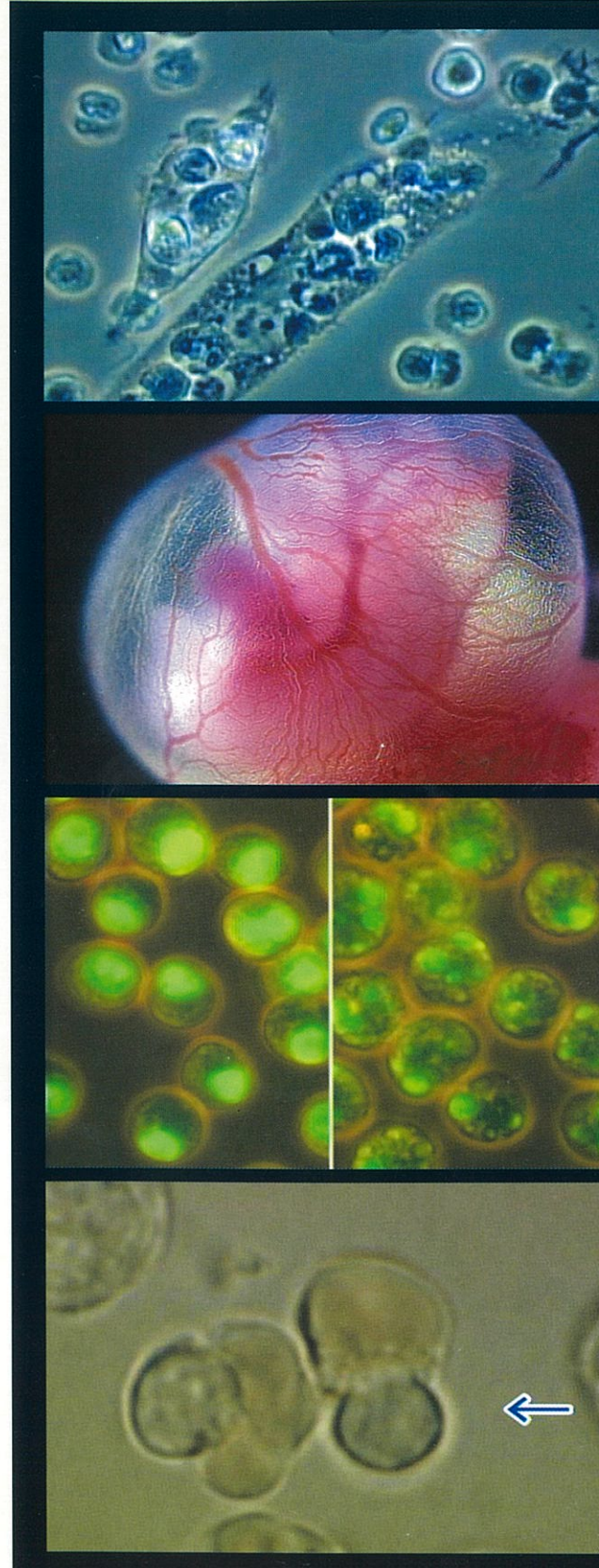
In vitro での有核赤血球とマクロファージの共培養の映像と照らし合わせながら、今、長田先生の鋭い眼は未知の赤血球脱核機構の謎の解明に向けられています。この学術ビデオは、マイクロ撮影によって長田先生の研究の進行にあたかも伴走するかのようにして作製されました。一つの研究が、どのようにして進んでいくかという興味に加えて、一つの事象が解明されても、なお、次の謎が広がっていく生命の探求の奥深さ、不思議さを、ヒシヒシと感じさせます。

■企画

中外製薬株式会社

■製作

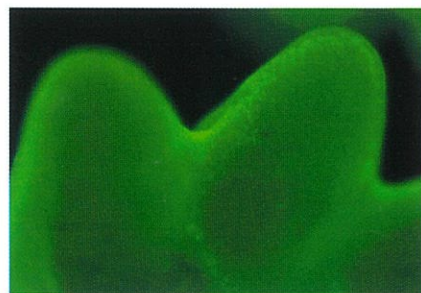
桜映画社



1. アポトーシスの研究から

●アポトーシスとは？

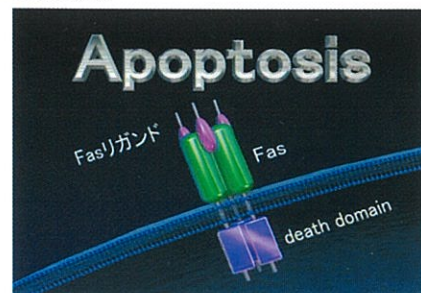
アポトーシスとは、細胞を自殺させてしまう機構です。しかし私たちが生きていくために欠かせない現象でもあります。ここで紹介する一連の研究の始まりはアポトーシスの研究でした。



胎仔の手形成における指の間の細胞のアポトーシス

●アポトーシスのシグナル伝達とDNA機構

アポトーシスを起こさせる遺伝子にFasがあります。Fasによってアポトーシスが始めると、細胞内にはいろいろなシグナルが伝達されます。そして最終的には自身のDNAをも分解していく機構があることが、最近解ってきました。

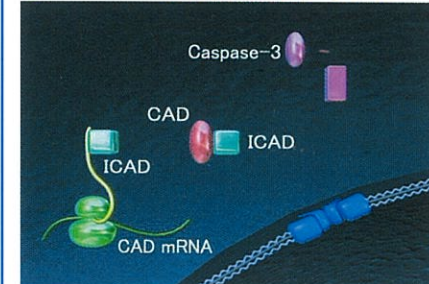


アポトーシスを起こさせる遺伝子Fas



2. DNA分解酵素、CADとDNase II

●DNA分解酵素 CAD



DNA分解酵素CADの働き方

細胞が自殺の道をたどり始めると、核の中のDNAはたちまちバラバラになってしまいます。DNAをバラバラにしたのは、死んだ細胞が持っていた酵素です。細胞は、アポトーシスのスイッチが入るとCADと呼ばれるDNA分解酵素を活性化させて、自分で自分の酵素を使ってDNAを分解してしまいます。

●マクロファージのもつDNA分解酵素 DNase II



マクロファージのもつDNA分解酵素 DNase II

CADは死んだ細胞自身が持っていた酵素ですが、このような酵素は、貪食細胞のマクロファージも持っています。DNase IIです。DNase IIはマクロファージが細胞を貪食したあと、その細胞のDNAを消化するときに使うDNA分解酵素です。

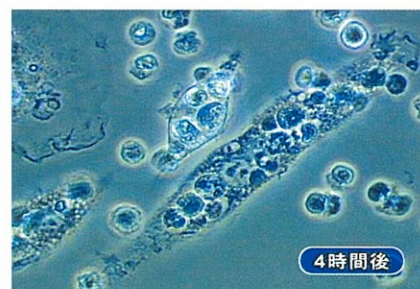
3. DNase II ノックアウトマウスと貧血胎仔

●イート・ミー・シグナル

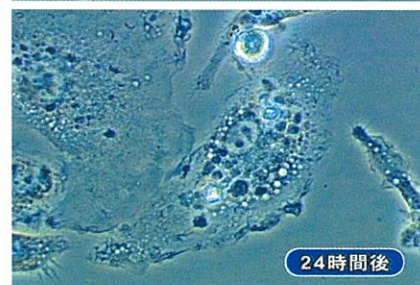
アポトーシスした細胞は、イートミー（食べてください）シグナルを発してマクロファージに合図します。そのためマクロファージは死んだ細胞を迷わず集めて取り込むことができます。

●CADが機能しない細胞を使って

CADが機能しない細胞をマクロファージに食べさせてマクロファージのもっているDNA分解酵素DNase IIの働きを確認します。マクロファージに取り込まれた細胞は24時間たつとほとんどなくなり、マクロファージはDNase IIの働きによって無事に貪食した細胞のDNAを分解することができたことがわかります。



4時間後



24時間後

CADが機能しない細胞を食べさせてDNase IIの働きを確認



●DNase II ノックアウトマウスの作成

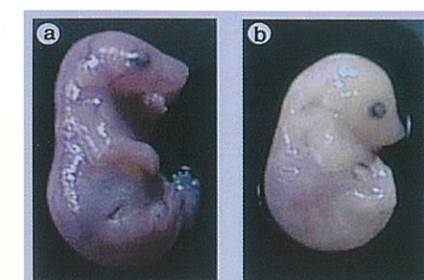
もしDNase IIがなかったら、私たちの体はどうなるのでしょうか？研究室では、それを調べるためにDNase II ノックアウトマウスを作成しました。



●白い胎仔の出現

DNase II ノックアウトマウスの胎仔は未熟で、誕生前に死んでしまいます。

胎仔は、重い貧血に陥り赤血球の数が、十分の一にも満たないので色が真っ白でした。なぜ貧血になってしまうのでしょうか。白い胎仔は、造血のしくみに深い謎を問いかけています。ノックアウトマウスの胎仔は受精から13日目頃に白くなっていました。ちょうどその頃、通常の胎仔の血球は肝臓で造られています。

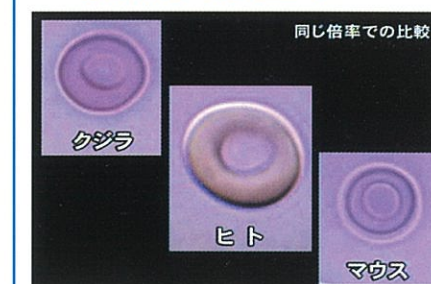


正常 ノックアウトマウス

DNase II ノックアウトマウスの貧血胎仔

4. 胎生期の赤血球造血の謎

●核のない哺乳類の赤血球



同じ倍率での比較

細胞核のない哺乳類の成体の赤血球

研究室が肝臓に注目した理由のひとつに、胎仔の赤血球の変化がありました。それは、私たち哺乳類がたどってきた進化の道のりにも共通しています。

貝や魚、カエルや鳥の赤血球には核があります。哺乳類の赤血球だけが核がありません。私たちの赤血球はなぜ核がなくなるのでしょうか。酸素を効率良く運ぶために、赤血球が進化したのでしょうか。核があると細い血管を通りにくい上に、ガンなどの異常を来すリスクもあります。

●核のある胎仔の赤血球

ところが哺乳類でも胎仔のうちは、赤血球は核を持っています。胎仔が成長して肝臓で造血幹細胞から赤血球が造られるようになる頃、肝臓で造られた赤血球は、分化の最終段階で脱核をおこします。

研究室ではこの赤血球の核が無くなる時期の肝臓に注目しました。



← 核

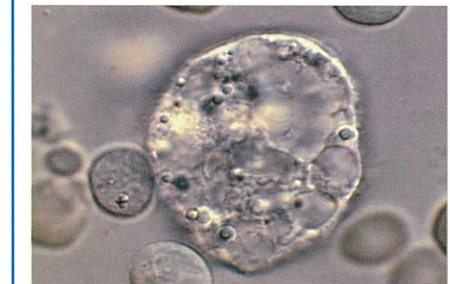
核のある哺乳類の胎仔の赤血球

5. 胎仔肝臓で巨大マクロファージを発見

●ノックアウトマウス肝臓に巨大マクロファージ

DNase II ノックアウトマウスはちょうど胎仔の赤血球が脱核を始める頃に貧血を起こすようです。その頃のノックアウトマウスを調べると胎仔の肝臓に異常な塊が見つかりました。そしてその塊は巨大なマクロファージであることが解りました。

しかもそのマクロファージの中には、消化されない赤血球の核がたくさんたまっていたのです。



赤血球の核を大量に取り込んだノックアウトマウス胎仔肝臓のマクロファージ (下) 同、電子顕微鏡写真

