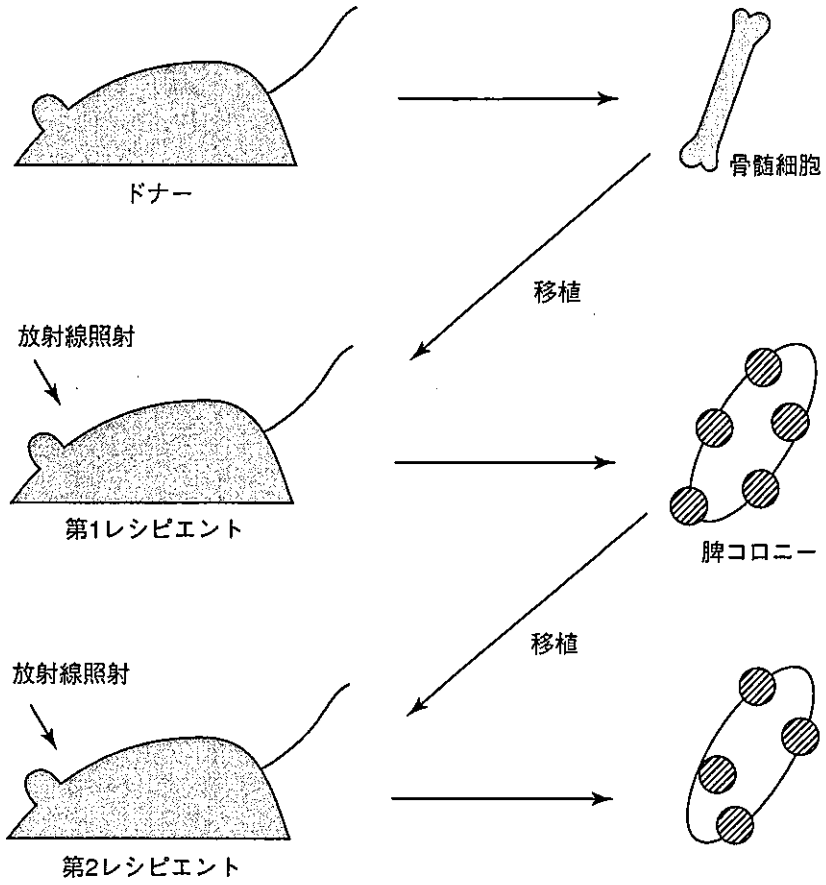

図3　マウスCFU-Sの自己複製
マウス骨髄細胞を放射線照射されたレシピエントに移植すると，脾臓に脾コロニーが形成される。その1個の脾コロニーをもう一度移植すると，再び脾コロニーが形成される。

が平均的に使われているのではなく，一部のクローンが消退を繰り返していることを示した。さらに彼らは，移植を受けたマウスの骨髄を二次移植すると，最初のレシピエントマウスでは，造血に関与しなかったクローンが，二次移植されたマウスの造血を支持し得ることを示した。

以上の結果は，静止期にある造血幹細胞は必要に応じて活性化され，造血に関与することを示している。造血幹細胞の活性化の機序については，十分に解明されているわけではないが，少なくともその一部は，複数のサイトカインの協同作用により制御されている（「C. サイトカイン」の項参照）。

2）造血幹細胞の自己複製

造血幹細胞の自己複製という概念は，主に，1961年に，TillとMcCullochにより報告されたマウス脾コロニーの実験から形成された[3]。彼らは，致死量放射線照射したマウスに，同系マウス骨髄を移植すると，10日後にはレシピエントマウスの脾臓に，移植細胞数に比例して赤芽球，顆粒球，巨核球およびこれらの細胞の混在した脾コロニーが形成されることを見いだした（図3）。また，放射線により惹起された種々の染色体異常を有する骨髄細胞を移植しても，1つのコロニーからは，同一の染色体異常しか検出されないことより，個々の脾コロニーは，それぞれ1個の細胞に由来することが明らかとなり，この細胞は，脾コロニー形成細胞（spleen colony-forming unit；CFU-S）と命名された。さらに，形成された脾コロニーを取り出し，別の被照射マウスに移植すると，再び脾臓に3系統の血球細胞からなるコロニーが形成されることから（図3），CFU-Sは各血球系に分化する能力とともに，自己複製する能力も有することが示され，CFU-Sは造血幹細胞

であると推測された。

それでは造血幹細胞が細胞分裂する際，自己複製するか，多能性造血前駆細胞に分化するかはどのように制御されているのであろうか。Till ら[4]は，脾コロニー中に含まれる CFU-S の出現頻度を解析し，その分布が，ガンマ分布に一致することより，造血幹細胞が自己複製するか，分化するかは，個々の分裂ではまったく at random に起こるが，全体としては，ある確率（彼らの計算によれば，造血幹細胞が自己複製する確率は 0.6 と算出された）で規定される現象であるとする stochastic model を提唱した。

一方，自己複製という概念を疑問視する見解もある。脾コロニーを経時的に観察してみると，8 日目に認められたコロニーが，12 日目には消失していたり，8 日目には認められなかったコロニーが，12 日目には出現していたりというような現象がみられることより，8 日目に観察されたコロニーを形成する細胞（day 8-CFU-S）と，12 日目に観察されるコロニーを形成する細胞（day 12-CFU-S）は，必ずしも一致しないことがわかってきた[5]。

このことより，造血幹細胞も決して均一な細胞集団ではなく，階層性を有しているのではないかと考えられるようになってきた。つまり，長期造血再構築能という機能からみれば，確かに造血幹細胞は自己複製しているかのごとくみえるとしても，厳密には，造血幹細胞といえども，細胞分裂すればそれなりの分化するのであるが，十分な階層性ゆえに，一生にわたる造血を維持し得るとの考えである。

さらに最近では，CFU-S の自己複製能には限界があり，必ずしも長期造血再構築能を保持しておらず，その意味において，造血幹細胞と呼べないのではないかとする研究者も多い。

このように，造血幹細胞の性状については未解決な点が数多く残されており，その解明には，造血幹細胞の動態の分子基盤の解析が必要と思われる。

3）造血幹細胞の多分化能

造血幹細胞が，リンパ球を含むすべての血液細胞に分化し得ることは，何らかのマーカーを有するマウス造血幹細胞の移植実験から証明される。

例えば，放射線照射により誘導された染色体異常を有する造血幹細胞を移植されたマウスでは，リンパ球を含むすべての血球細胞で，同一の染色体異常が認められるし[6]，前述の，Lemischka らの遺伝子工学的なマーカーを用いた移植実験でも，同様の結果が示されている[2]。

また，脾コロニー中には，血液細胞ばかりではなく，リンパ球も存在することが報告されている。*in vitro* の実験においても，単細胞培養法によりリンパ球を含むすべての血球細胞に分化し得る造血細胞の存在が証明されている[7]。さらに最近では，1 個の造血幹細胞を移植することにより，すべての血球系細胞が再構築されることも確認されている[8]。

2．造血幹細胞 / 前駆細胞の評価法
（表 1）

1）*in vitro* 法

a．*in vitro* コロニー形成法

造血細胞を，メチルセルロースなどの半固形培地中で，種々のサイトカインとともに培養すると，1 個の細胞に由来する細胞集団が，コロニーとして観察される。

このコロニーの構成細胞を調べることにより，そのコロニーの起源となった細胞〔コロニー形成細胞（colony-forming unit ; CFU，または colony forming cell ; CFC）〕の性質を解析する方法を，*in vitro* コロニー形成法という。

コロニーを構成する細胞が，単一の血球系細胞からなる場合は，単能性造血前駆細胞に由来するコロニーと推定される。

例えば，好中球のみからなるコロニー（好中球コロニー）を形成した細胞は，CFU-n（neutrophil colony-forming unit）と呼ばれ，好中球系前駆細胞であると考えられる（図 1）。同様に，好酸球，好塩基球，単球・マクロファージ，巨核球，肥満

表1　造血幹細胞／前駆細胞の評価法

マウス	ヒト
in vitro 法	
• *in vitro* コロニー形成法 芽球コロニー形成法	• *in vitro* コロニー形成法 芽球コロニー形成法
• LTC-IC 測定法	• LTC-IC 測定法
in vitro 法	
• 脾コロニー形成法	
• 造血再構築能評価法 同系マウス間移植法	• 造血再構築能評価法 large animal への移植 (ヒツジ胎仔など) 免疫不全マウスへの移植 (SCID マウス，NOD/SCID マウスなど)

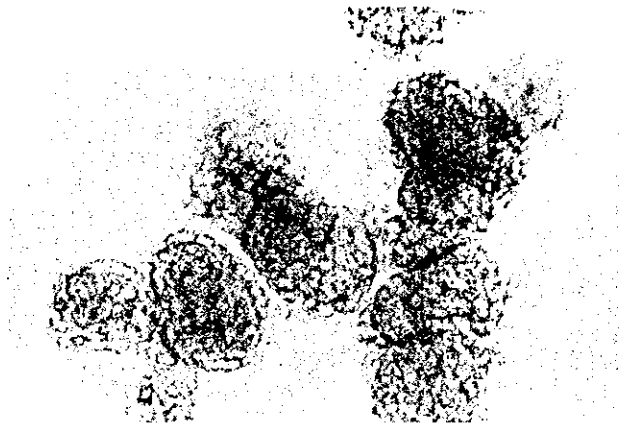

図4　赤芽球バースト
赤血球系細胞のみから構成される数個のサブコロニーからなるコロニーで，BFU-E に由来する。

細胞のみからなるコロニーは，おのおの好酸球コロニー，好塩基球コロニー，単球・マクロファージコロニー，巨核球コロニー，肥満細胞コロニーと呼ばれ，その前駆細胞を，CFU-eo (eosinophil colony-forming unit)，CFU-baso (basophil colony-forming unit)，CFU-m (macrophage colony-forming unit)，CFU-meg (megakaryocyte colony-forming unit)，CFU-mast (mast cell colony-forming unit) と称する。ただし，ヒト肥満細胞の培養には，液体培養のような長期培養が必要なため，ヒト CFU-mast は，コロニー形成法のような短期培養では同定が困難である。

また，赤血球系細胞のみからなるコロニーについては，その大きさと形状から，複数のサブコロニーから構成される赤芽球バースト (図4) と，赤芽球コロニーに分類される。それぞれの起源となった細胞は，BFU-E (erythroid burst-forming unit)，CFU-E (erythroid colony-forming unit) と呼ばれ，前者は，後者と比べて，より未分化な前駆細胞と考えられている。

形成されるコロニーの中には，2種類以上の血球系細胞から構成されるもの (混合コロニー) があり，その起源となった細胞は，複数の血球系への分化能を有する寡能性，または，多能性造血前駆細胞であると考えられる。その中でも特に，好中球，好酸球，好塩基球，肥満細胞などの顆粒球系細胞と，マクロファージ・単球系細胞を含む GM (granuloid-macrophage) コロニー (図5) を

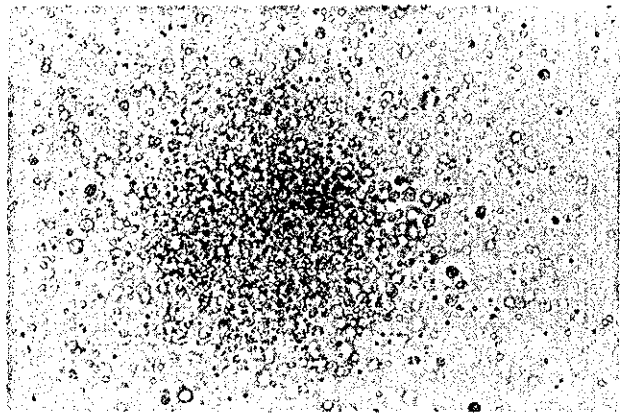

図5　GM コロニー
顆粒球系細胞と単球・マクロファージ系細胞から構成されるコロニーで，CFU-GM に由来する。

形成した前駆細胞は，CFU-GM，顆粒球系，単球・マクロファージ系，赤血球系，巨核球系細胞など，すべての血球系細胞を含む GEMM (granuloid-erythroid-macrophage-megakaryocyte) コロニー (図6) の起源となった多能性造血前駆細胞は，CFU-GEMM と呼ばれる。

いずれにしても，それぞれのコロニーを構成する血球細胞の組み合わせとその比率は，多様性に富んでおり，このことは多能性造血前駆細胞から各血球系細胞への分化が，at random に起こっていることを示唆している (「C-2. 血液細胞の分化・成熟に関与するサイトカイン」の項参照)。

芽球コロニー形成細胞 (CFU-blast : blast cell colony-forming unit) は，現在のところコロニー形成法で確認できる最も未分化な CFC といえ

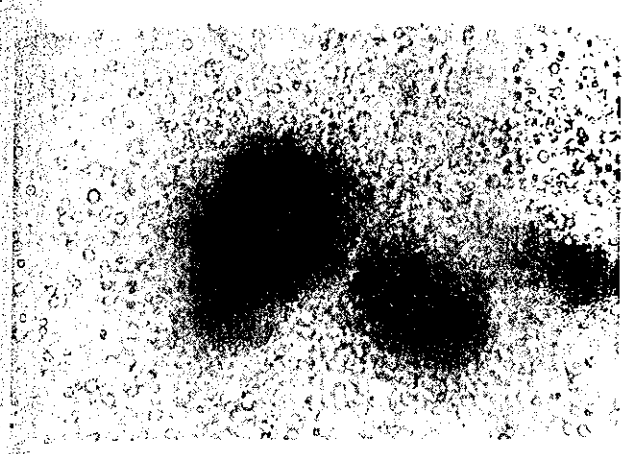

図6　GEMMコロニー
顆粒球系，単球・マクロファージ系細胞，赤血球系細胞，巨核球系細胞から構成されるコロニーで，CFU-GEMMに由来する。

る[9]。芽球コロニーは未分化な芽球細胞から構成され，これらの芽球細胞を二次培養すると，再び多数の芽球コロニーや混合コロニーが形成される。ヒトにおいても，芽球コロニーの形成は可能であるが，培養条件が難しく，マウスの芽球コロニー形成法ほど一般的でない。

b．long-term culture-initiating cell (LTC-IC) 測定法

造血細胞を骨髄ストローマ細胞上で培養すると，造血前駆細胞に由来すると考えられる血液細胞の増殖が，最初の1～2週間は認められるが，その後は次第に消失してしまう。ところが，培養後5週間以上経過しても培養細胞中にCFCが認められることがあり，このCFCは，より未分化な造血細胞に由来すると考えられ，この造血細胞をLTC-ICと呼ぶ。LTC-ICは，限界希釈法を応用することにより，定量的に測定することが可能であり，特に，ヒトにおいては，造血幹細胞の測定法の代替法としてよく用いられる。

2）*in vivo* 法

in vitro 法はいずれも，あくまで造血前駆細胞の評価法であって，長期造血再構築能を評価しているわけではなく，その意味では造血幹細胞の評価法の代替法にすぎない。*in vivo* 法としては，マウスにおいては，前述の脾コロニー形成法が歴史的によく用いられてきたが，CFU-Sが必ずしも造血幹細胞を反映するものではない，との考えがあることは，前述の通りであるし，もちろん，ヒトにおいてこれに相当する評価法はない。

少なくとも現時点で信頼できる長期造血再構築能の評価法としては，移植系以外にはなく，ヒトの場合は，当然のことながら異種移植によらざるを得ない。そこで異種移植に伴う移植免疫反応を克服するために，ヒツジ胎仔や免疫不全SCID (severe combined immuno-deficiency) マウスなどへの移植が試みられてきた[10,11]。

しかし，これらの方法には，繁雑な処置が必要である，生着率が低いなどの問題点があり，実用性という点では満足すべきものではなかった。ところが，最近新たに開発されたNOD (nonobese diabetic) /SCIDマウスは，成熟リンパ球欠損，マクロファージの活性低下，補体活性の低下，NK細胞活性の低下などの特徴を有し，ヒトサイトカインの投与などの処置を必要とせず，ヒト造血幹細胞が安定して生着することが明らかとなった[12]。こうしたNOD/SCID，あるいはSCIDマウスの骨髄に生着可能なヒト細胞は，SRC (SCID mouse-repopulating cell) と呼ばれ，造血幹細胞に相当する細胞と考えられている。

3．造血幹細胞の細胞表面形質

前述の移植系による造血幹細胞の評価法の確立と，発現されている細胞表面マーカーにより細胞分取を可能にした蛍光活性化細胞分取装置 (fluorescence activated cell sorter ; FACS) の導入により，造血幹細胞の細胞表面マーカーが明らかとなってきた。

1）マウス造血幹細胞の細胞表面形質

成体マウス造血幹細胞には，単球/マクロファージ，顆粒球，B細胞，T細胞，赤芽球の分化抗原であるMac-1，Gr-1，B220，CD4，CD8，TER119などは発現されておらず，これらの分化抗原は，成体マウス造血幹細胞のネガティブマーカーとして用いられる。これに対し，T細胞関連抗原であるThy-1は，成体マウス造血幹細胞にも弱く発現されており，Thy-1弱陽性分

画は，成体マウス造血幹細胞分画として用いられる[13]。

このほか，成体マウス造血幹細胞のポジティブマーカーとしては，Sca (stem cell antigen) -1[13]，SCFの受容体であるc-Kit[14]などが用いられるが，最近，成体マウス骨髄中には，c-Kitを発現しない造血幹細胞も存在することが報告された[15]。また，ミトコンドリアを染色するとされるRhodamin 123は，CFU-Sでは強く染色されるが，造血幹細胞は弱陽性とされている[16]。

胎仔マウス造血幹細胞の細胞表面マーカーの発現は，成体マウスのそれとはやや異なっている。

最近，成体マウス造血幹細胞は，ヒト造血幹細胞/前駆細胞のマーカーとしてよく用いられるCD34を発現していないか，あるいは発現しているとしても極めて弱いことが明らかとなったが[8]，胎仔あるいは新生仔マウス造血幹細胞は，CD34を発現している[17]。また，胎仔マウス造血幹細胞は，成体マウス造血幹細胞には発現されていないMac-1を発現していることなども報告されている[18]。

2）ヒト造血幹細胞の細胞表面形質

前述のように，成体マウスの造血幹細胞はCD34をほとんど発現していないが，CD34は，従来より，ヒト造血幹細胞のポジティブマーカーとしては，臨床的にはよく用いられてきた。これまでのところ，異種移植によるアッセイ法で検討する限り，CD34を発現するヒト造血幹細胞が存在することは，間違いないが[19]，CD34-細胞中には，より未分化な造血幹細胞が存在する可能性が示唆されている[20]。このほか，ヒト造血幹細胞のポジティブマーカーとしては，Thy-1[21]，c-Kit[22]，Flk2/Flt3[23]などが報告されている。

ヒト胎生期造血に由来する臍帯血中の造血幹細胞と成人骨髄中の造血幹細胞では，接着分子，ケモカイン受容体の発現に差違があり，そのため移植後の骨髄へのhomingの能力が異なる可能性が示されている[1]。このように，マウスの解析からも明らかなように，造血幹細胞の性状は個体の発達とともに変化すると予想される[24]。したがって，臍帯血移植実施にあたっては，臍帯血造血幹細胞は従来の骨髄造血幹細胞とは異なる性状を有する可能性が十分に考慮されねばならない。

C サイトカイン

サイトカインは，マクロファージ，リンパ球，ストローマ細胞など様々な細胞から産生され，標的細胞の細胞表面に発現している受容体と結合することにより，その細胞内シグナルを活性化し，生物活性を発揮する。

1．サイトカインの生物活性

1つのサイトカインが担う機能は，必ずしも単一ではなく，標的細胞の種類や分化段階により多様な活性を示す（サイトカインの作用の多様性）。一方，1つの標的細胞に対して，異なるサイトカインが同一の機能を発揮することがある（サイトカインの作用の重複性）。

例えば，一部の好酸球系前駆細胞に対して，インターロイキン (interleukin ; IL) -3，顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ; GM-CSF)，IL-5は，同様にその増殖・分化を誘導する。この現象は，IL-3，GM-CSF，IL-5の受容体が，それぞれのサイトカインに特異的に結合するα鎖と，3つの受容体に共通のシグナル伝達分子であるβ鎖から構成されていることで説明される[25]。つまり，好酸球系前駆細胞はこの3種類のサイトカイン受容体のα鎖を発現しているために，IL-3，GM-CSF，IL-5のいずれの刺激に対しても反応するが，その刺激は，同一のシグナル伝達分子であるβ鎖を介して伝えられるので，結果的に同様の作用を及ぼすものと考えられる（図7）。

このように同一のシグナル伝達分子を共有する受容体としては，gp130を共有するIL-6，IL-11，LIF (leukemia inhibitory factor)，オンコスタチンMの受容体，同じくシグナル伝達分子とし

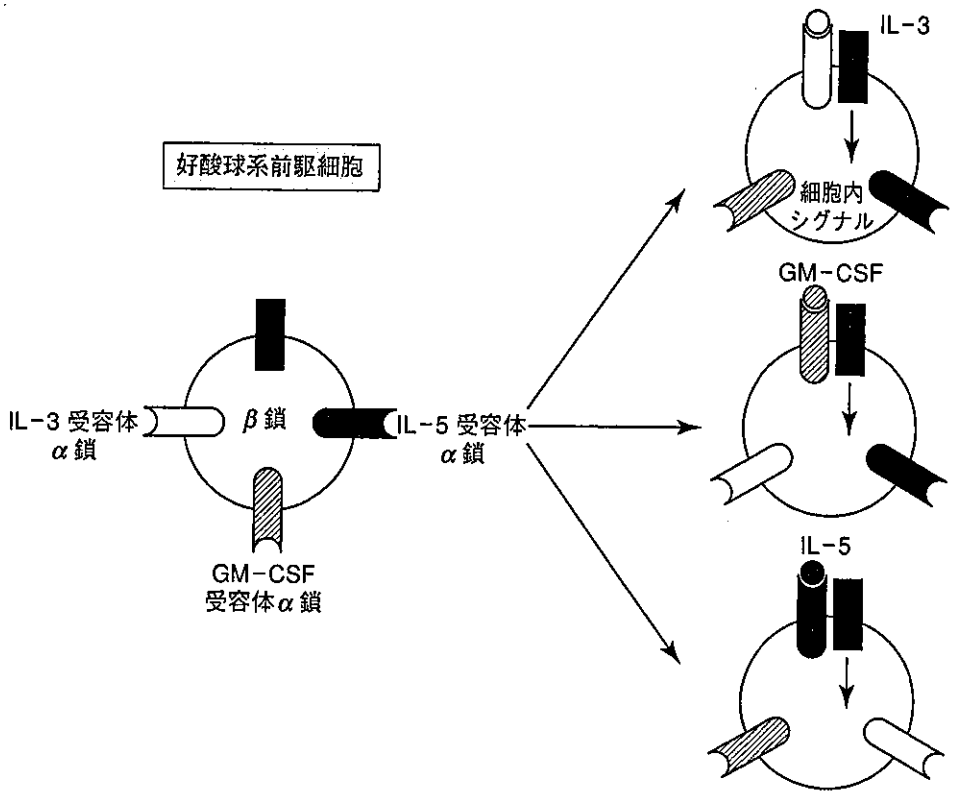

図7　IL-3，GM-CSF，IL-5の好酸球系前駆細胞に対する作用
一部の好酸球系前駆細胞はIL-3，GM-CSF，IL-5受容体のα鎖をいずれも発現しているために，IL-3，GM-CSF，IL-5のいずれの刺激に対しても反応するが，その刺激は共通のシグナル伝達分子であるβ鎖を介して伝えられるので，結果的に同様の作用を及ぼす。

てγ鎖を共有するIL-2，IL-4，IL-7，IL-9，IL-15の受容体などが知られている[25]。

また，1つのサイトカインだけでは発揮されず，複数のサイトカインの組み合わせによりはじめて活性が発揮される場合がある（サイトカインの協同作用）。特に，未分化な造血細胞に対する作用にはそうした協同作用によるものが多い。

こうしたサイトカインの作用の多様性・重複性や協同作用により，血液細胞の分化・成熟は極めて複雑に統御されていると考えられ，この複雑さがその統御機構の柔軟性を保証しているともいえる。

2．血液細胞の分化・成熟に関与するサイトカイン

図1にも示したように，血液細胞の分化・成熟には多数のサイトカインが関与しているが，それらは標的細胞の分化・成熟段階により，late-acting factorとintermediate-acting factor，early-acting factorに分類されることが多い[26]。

late-acting factorとは，特定の血球系に特異的に作用し，その最終的な分化・成熟を誘導するサイトカインで，赤血球系細胞に作用するエリスロポエチン（erythropoietin；EPO），好中球系に作用する顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor；G-CSF），単球・マクロファージ系に作用するM-CSF，巨核球系に作用するトロンボポエチン（thrombopoietin；TPO），好酸球系に作用するIL-5などがこれにあたる。

これに対し，IL-3，GM-CSFなどは，主に多能性造血前駆細胞から寡能性前駆細胞に作用し，intermediate-acting factorと呼ばれる。さらに，SCF，Flk2/Flt3リガンド（FL：Flk2/Flt3 ligand）は，より未分化な段階，おそらくは造血幹細胞レベルに作用するということで，early-acting factorに分類される。

こういった分類は，簡便で非常に理解されやす

いが，前述のように，実際にはサイトカインの作用には多様性があるために，3者の機能の区別が困難なことも少なくない。

例えば，TPOは，確かに巨核球の成熟に極めて重要なサイトカインであるが，造血幹細胞や多能性造血前駆細胞にも作用することがわかってきた[27]。また，IL-3は，多能性造血前駆細胞ばかりでなく，赤芽球系前駆細胞，マクロファージ・顆粒球系前駆細胞，さらには前述のように好酸球系前駆細胞にも作用し，好酸球の成熟も誘導できることが示されている。

一方，造血に対して抑制的に作用するサイトカインも存在する。インターフェロン(interferon；IFN)-γ，腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor；TNF)-α，腫瘍化増殖因子(transforming growth factor；TGF)-βがこれにあたるが，特に，GVHD発症時の造血抑制にはこれらの炎症性サイトカインが強く関与してる。

3．血液細胞の分化モデル

多能性造血前駆細胞から単能性造血前駆細胞への分化が，どのように制御されているかについては，これまでにもいくつかのモデルが提唱されてきた。その1つは，サイトカインを含む外的要因が，多能性造血前駆細胞の分化方向を規定するとするモデルで，deterministic modelと呼ばれる[28]。しかし，造血細胞へのサイトカイン受容体遺伝子の導入実験や，サイトカイン受容体遺伝子のトランスジェニックマウスの解析において，このモデルに否定的な結果が示されている。

Pharrら[29]は，芽球コロニー構成細胞に活性化したEPO受容体およびM-CSF受容体遺伝子を導入して，多能性造血前駆細胞からの血球分化の方向が，EPOやM-CSFによって変わるかどうか検討した結果，EPOやM-CSFは，その分化には何ら影響しないことを報告した。

また，Nishijimaらは，ヒトGM-CSF受容体のα鎖とβ鎖を発現するトランスジェニックマウスを作製し，このマウスの骨髄細胞を，ヒトGM-CSF存在下で培養したところ，顆粒球・マクロファージコロニーばかりでなく，好酸球コロニー，巨核球コロニー，肥満細胞コロニー，赤芽球バースト，混合コロニー，芽球コロニーなどが多数形成された[30]。また，ヒトGM-CSFとマウスIL-3により形成される芽球コロニー間で，分化能に差違はみられなかった。同様の結果は，マウスIL-5受容体α鎖遺伝子[31]やヒトG-CSF受容体遺伝子[32]のトランスジェニックマウスの解析からも得られている。

以上の結果は，多能性造血前駆細胞の分化は，特定のサイトカインにより特定の方向へ誘導されるものではないことを示している。このことは，前述のような人為的に加工された細胞ばかりでなく，TPOの造血細胞に対する作用の解析の結果からも支持される。TPOは，巨核球系前駆細胞ばかりでなく，多能性造血前駆細胞にも作用することはすでに述べたが，その際，TPOは，多能性造血前駆細胞から巨核球系前駆細胞への分化のみを誘導するのではなく，赤芽球系前駆細胞や顆粒球・マクロファージ系前駆細胞への分化も支持することが示されている[27]（図8）。

それでは，多能性造血前駆細胞の分化は，どのように進んでいくのであろうか。1個の多能性造血前駆細胞に由来する2対の孫娘細胞から形成される4個のコロニー中の構成細胞を解析してみると[33]，例えば，図9に示したように，第3世代の4個の孫娘細胞がそれぞれマクロファージ(m)コロニー，好酸球・好塩基球(eb)コロニー，好中球(n)コロニー，好中球・マクロファージ(nm)コロニーを形成するような場合が認められる。これは，第1世代の多能性造血前駆細胞(nmeb)は，分裂ごとにat randomに，その血球系への分化能力を失っていったことを示しており，このことより，多能性造血前駆細胞から各血球系への分化は，ある確率で惹起されるstochasticな現象であると考えられる。しかし，そのstochastismを支持する分子基盤は，いまだ不明であり，今後，造血細胞の分化における転写因子の発現や，その制御機構などの解析により，明らかにされてくるものと期待される。

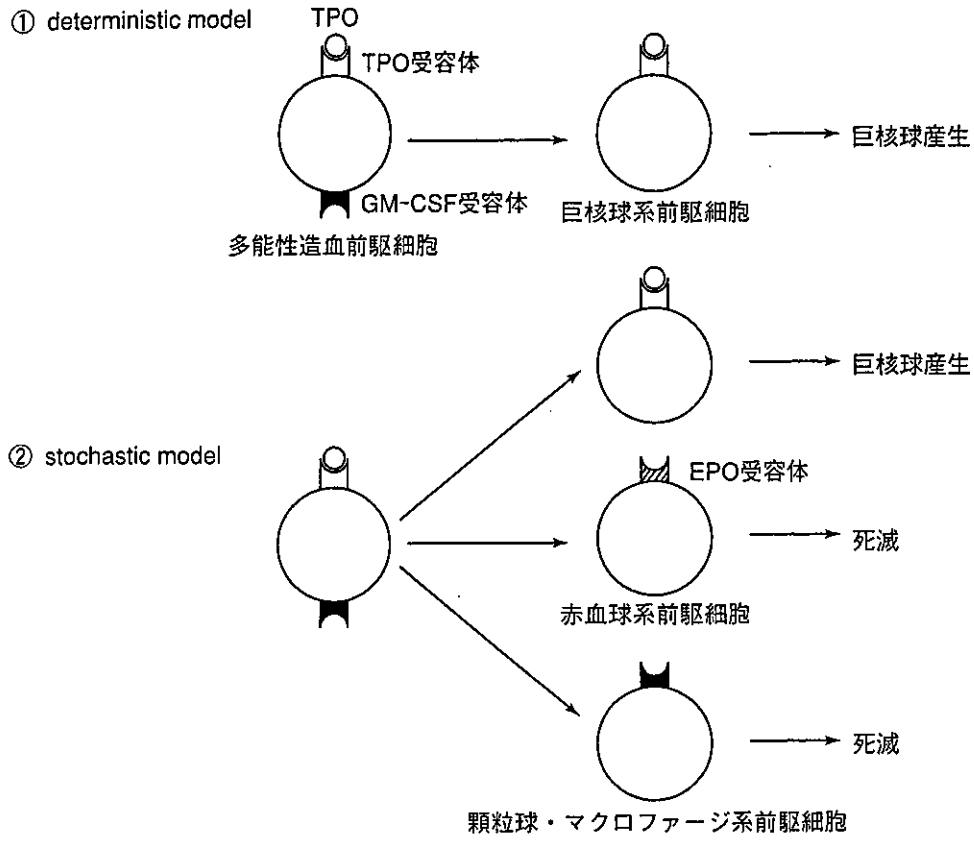

図 8　TPO の多能性造血前駆細胞に及ぼす影響

TPO 存在下で多能性造血前駆細胞を培養すると，最終的には巨核球のみが産生されてくる。この現象は，一見，TPO 受容体を発現する多能性造血前駆細胞が TPO 刺激によりやはり TPO 受容体を発現する巨核球系前駆細胞に分化し，さらに巨核球まで成熟したようにみえる (deterministic model)。しかし，TPO により形成される芽球コロニーを種々のサイトカイン存在下で二次培養してみると，巨核球コロニーばかりでなく，赤芽球バースト，顆粒球・マクロファージコロニーが多数形成されることより，TPO 刺激により多能性造血前駆細胞は，巨核球系前駆細胞ばかりでなく，EPO 受容体を発現する赤血球系前駆細胞や GM-CSF 受容体を発現する顆粒球・マクロファージ系前駆細胞にも分化するが，後者ではそれ以後の成熟に必要な EPO や GM-CSF の刺激がないため維持されず，結果的に巨核球系前駆細胞のみが巨核球へと成熟すると考えられる (stochastic model)。

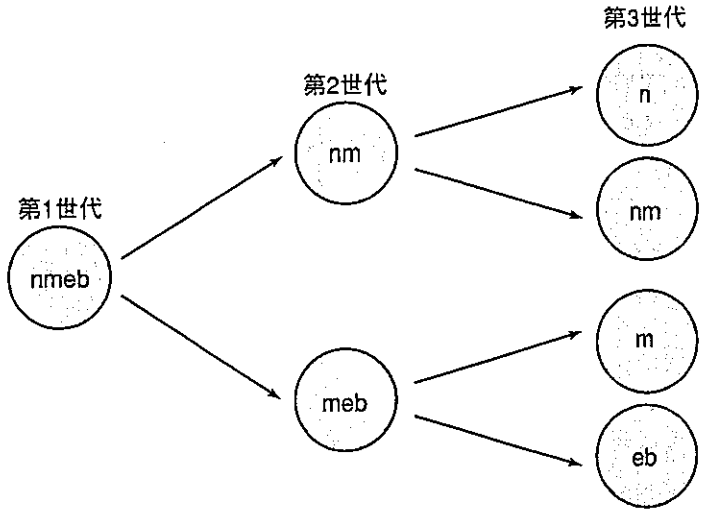

図 9　ヒト多能性造血前駆細胞の孫娘細胞培養実験

4 個の孫娘細胞がそれぞれマクロファージ (m) コロニー，好酸球・好塩基球 (eb) コロニー，好中球 (n) コロニー，好中球・マクロファージ (nm) コロニーを形成したすると，図に示したような系統図ができる。

4．サイトカインの臨床応用

1）造血因子としてのサイトカイン

これまで多くのサイトカインについて，その臨床応用が検討されてきたが，現在，実際に臨床の場で造血因子として汎用されているサイトカインは，EPOとG-CSFである。両者は，その標的細胞がおのおの，赤血球系細胞と好中球系細胞と特異性が高いため，その有効性がはっきりしており，他の血球系細胞への影響が少ないことが，臨床応用を可能にしたといえる。

a．EPO

EPOは，造血因子としては最も早くより，多くの貧血患者に臨床応用されてきた。特に，腎性貧血や未熟児貧血には有効性が高く，再生不良性貧血や骨髄異形成症候群に伴う貧血の一部にも，有効であることが報告されている。

b．G-CSF

速やかな好中球増加が認められることより，種々の悪性腫瘍や白血病の化学療法後の好中球減少時の感染症の治療に用いられる。感染症に対する予防効果についても，一定の評価を得ており，造血幹細胞移植後のG-CSF投与により，好中球減少期間が短縮する（その詳細は「I-8．無菌管理と感染対策」の項参照）。

また，再生不良性貧血や先天性好中球減少症にも投与され，多くの症例で，好中球が増加することが認められている。ただし，一部の症例においては，骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病への移行が報告されており[34]，使用に際しては，慎重な経過観察が必要とされる。

2）サイトカインによる造血幹細胞の末梢血への動員

種々のサイトカインの投与により，末梢血中に造血幹細胞が動員される。この動員された造血幹細胞を利用して，末梢血造血幹細胞移植が実施される〔詳細は「I-12．造血幹細胞の採取，調整，移植（同種および自家）―②末梢血」項参照〕。

3）造血幹細胞／前駆細胞の体外増幅

最近の造血幹細胞移植療法の発展により，その適応となる対象者は次第に拡大されてきたが，これに伴い，造血幹細胞移植の適応がありながら，十分量の移植造血幹細胞数が確保できないために，造血幹細胞移植が受けられない場合が増加してきた。

例えば，①体格の小さな女性や小児から移植造血幹細胞を採取する場合，②放射線療法，化学療法により造血能の低下した患者から自己造血幹細胞を採取する場合，③あるいは臍帯血移植のように，採取可能な造血幹細胞数に限界がある場合，などがあげられる。こうした問題を解決するために，ヒト造血幹細胞を体外増幅しようという試みが行われるようになってきた。もし，ヒト造血幹細胞の体外増幅が可能となれば，造血幹細胞移植に必要な採取造血幹細胞数を減少させることができ，通常の造血幹細胞移植における造血幹細胞の確保自体をも容易にし，ドナーの安全性の向上にもつながると考えられる。しかし実際には，ヒト造血幹細胞のみを増幅することは極めて困難であり，これまでに考案されてきた増幅法は，造血幹細胞／前駆細胞の増幅法といえる。ただし，現実の造血幹細胞移植を考えれば，造血幹細胞だけでなく，造血前駆細胞を増幅することも，短期的な造血回復のためには重要であるともいえる。

従来の造血幹細胞／前駆細胞の体外増幅法の多くは，種々のサイトカインの組み合わせた培養法で，特に，early-acting cytokineであるSCF，FL，TPO，IL-6またはIL-6/可溶性IL-6受容体複合体などをキー・サイトカインとしている[35]。しかし，こうしたサイトカインによる造血幹細胞による増幅には，限界があるとの考えもあり，ストローマを用いた増幅法なども考案されている。

●文献

1) Peled A, Petit I, Kollet O, et al : Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. Science 283 : 845, 1999
2) Lemischka IR, Raulet DH, Mulligan RC : Developmental potential and dynamic behavior of hematopoietic stem cells. Cell 45 : 917, 1986
3) Till JE, McCulloch EA : A direct measurement of the radiation sensitivity of normal bone marrow cells. Radiat Res 14 : 213, 1961
4) Till JE, McCulloch EA, Siminovitch L : A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen-colony forming cells. Proc Natl Acad Sci USA 51 : 29, 1964
5) Magli MC, Iscove NN, Odartchenko N : Transient nature of early haematopoietic spleen colonies. Nature 295 : 527, 1982
6) Abramson S, Miller RG, Phillips RA : The identification in adult bone marrow of pluripotent and restricted stem cells of myeloid and lymphoid systems. J Exp Med 145 : 1567, 1977
7) Hirayama F, Shih J-P, Awgulewitch A, et al : Clonal proliferation of murine lymphohematopoietic progenitors in culture. Proc Natl Acad Sci USA 89 : 5907, 1992
8) Osawa M, Hanada K, Hamada H, et al : Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. Science 273 : 242, 1996
9) Nakahata T, Ogawa M : Identification in culture of a class of hemopoietic colony-forming units with extensive capability to self-renew and generate multipotential hemopoietic colonies. Proc Natl Acad Sci USA 79 : 3843, 1982
10) Zanjani ED, Pallavicini MG, Ascensao JL, et al : Engraftment and long-term expression of human fetal hematopoietic stem cells in sheep following transplantation in utero. J Clin Invest 89 : 1178, 1992
11) Lapidot T, Pflumio F, Doedens M, et al : Cytokine stimulation of multilineage hematopoiesis from immature human cells engrafted in SCID mice. Science 255 : 1137, 1992
12) Shultz L, Schweitzer P, Christianson S, et al : Multiple defects in innate and adaptive immunological function in NOD/LtSz-scid mice. J Immunol 154 : 180, 1995
13) Spangrude GJ, Heimfeld S, Weissman IL : Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. Science 241 : 58, 1988
14) Okada S, Nakauchi H, Nagayoshi K, et al : In vivo and in vitro stem cell function of c-kit and Sca-1-positive murine hematopoietic cells. Blood 80 : 3044, 1992
15) Ortiz M, Wine JW, Lohrey N, et al : Functional characterization of a novel hematopoietic stem cells and its place in the c-Kit maturation pathway in bone marrow development. Immunity 10 : 173, 1999
16) Ploemacher RE, Brons RHC : Separation of CFU-S from primitive cells responsible for reconstitution of the bone marrow hematopoietic stem cell compartment following irradiation : evidence for a pre-CFU-S cell. Exp Hematol 17 : 263, 1989
17) Matsuoka S, Ebihara Y, Tsuji K, et al : CD34 expression on long-term repopulating hematopoietic stem cells changes during developmental stages. Blood 15 : 419, 2001
18) Morrison SJ, Hemmati HD, Wandycz AM, et al : The purification and characterization of fetal liver hematopoietic stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 92 : 10302, 1995
19) Ueda T, Yoshino H, Tsuji K, et al : Hematopoietic repopulating ability of cord blood CD34+ cells in NOD/Shi-scid mice. Stem Cells 18 : 204, 2000
20) Goodell MA : Dye efflux studies suggest that hematopoietic stem cells expressing low or undetectable levels of CD34 antigen exist in multiple species. Nat Med 3 : 1337, 1997
21) Baum CM, Weissman IV, Tsukamoto AS, et al : Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. Proc Natl Acad Sci USA 89 : 2804, 1992
22) Gunji Y, Nakamura M, Osawa H, et al : Human primitive hematopoietic progenitor cells are more enriched in KIT^{low} cells than in KIT^{high} cells. Blood 82 : 3283, 1993
23) Ebihara Y, Wada M, Tsuji K, et al : Reconstitution of human hematopoiesis in NOD/SCID mice by clonal cells expanded from single CD34+CD38-cells expressing Flk2/Flt3. Br J Haematol, in press
24) Ueda T, Yoshida M, Tsuji K, et al : Hematopoietic capability of $CD34^+$ cord blood cells : A comparison with $CD34^+$ adult bone marrow cells. Int J Hematol 73 : 457, 2001
25) Kishimoto T, Taga T, Akira S : Cytokine signal transduction. Cell 76 : 253, 1994
26) Ogawa M : Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood 81 : 2844, 1993
27) Yoshida M, Tsuji K, Ebihara Y, et al : Thrombopoietin alone stimulates the early proliferation and survival of human erythroid, myeloid and multipotential progenitors in serum-free culture. Br J Haematol 98 : 254, 1997
28) VanZant G, Goldwasser E : Competition between erythropoietin and colony stimulating factor for target cells in mouse marrow. Blood 53 : 946, 1979
29) Pharr PM, Ogawa M, Hofbauer A, et al : Expression of an activated erythropoietin or a colony-stimulating factor 1 receptor by pluripotent progenitors enhances colony formation but dose not induce differentiation. Proc Natl Acad Sci USA 91 : 7482, 1994
30) Nishijima I, Nakahata T, Hirabayashi Y, et al : A human

GM-CSF receptor expressed in transgenic mice stimulates proliferation and differentiation of hemopoietic progenitors to all lineages in response to human GM-CSF. Mol Biol Cell 6 : 497, 1995

31) Takagi M, Hara T, Ichihara M, et al : Multi-colony stimulating activity of interleukin 5 (IL-5) on hematopoietic progenitors from transgenic mice that express IL-5 receptor a subunit constitutively. J Exp Med 181 : 889, 1995

32) Yang FC, Watanabe S, Tsuji K, et al : Human G-CSF stimulates the development of primitive multipotential progenitors of human G-CSF receptor-transgenic mice, but dose not affect their commitment *in vitro* and *in vivo*. Blood 92 : 4632, 1998

33) Tsuji K, Nakahata T : Stochastic model for multipotent hemopoietic progenitor differentiation. J Cell Physiol 139 : 647, 1989

34) Kojima S, Tsuchida M, Matsuyama T : Myelodysplasia and leukemia after treatment of aplastic anemia with granulocyte colony stimulating factor. N Engl J Med 326 : 1294, 1922

35) Ueda T, Tsuji K, Yoshino H, et al : Expansion of human NOD/SCID-repopulating cells by stem cell factor, Flk2/Flt3 ligand, thrombopoietin, IL-6 and solible IL-6 receptor. J Clin Invest 105 : 1013, 2000

1．造血幹細胞と造血支持組織

a．造血幹細胞

血液中には形態と機能を異にする種々の血球が存在するが，この膨大な数の血球を一生の間供給し続けているのが，造血幹細胞と呼ばれる極めて少数からなる細胞集団である．造血幹細胞は，細胞分裂により自己と同じ能力を有する造血幹細胞を複製する能力(自己複製能)と，全ての成熟血球を産生する能力(多分化能)という二つの能力を併せ持つことにより，我々の一生にわたる血球産生を可能にしていると考えられている．

1)造血幹細胞からの血液の分化(図1)

恒常状態では多くの造血幹細胞は静止期にあり，必要に応じて細胞周期に入り細胞分裂する．造血幹細胞は細胞分裂すると，その娘細胞は自己複製して再び造血幹細胞となるか，あるいは分化して多能性造血前駆細胞となる．多能性造血前駆細胞は既に分化することが運命づけられた細胞で，多分化能は有しているが自己複製能は持たないことより，造血幹細胞とは区別される．

造血幹細胞由来の多能性造血前駆細胞は，細胞分裂を繰り返しながら次第にその多分化能を失い，数種類の血球系への分化能のみを有する寡能性造血前駆細胞を経て，単一の血球系への分化を運命付けられた単能性造血前駆細胞となり，最終的にはリンパ球を含む全ての成熟血球を産生する．ただし，多能性造血前駆細胞からリンパ球が産生される初期分化の過程は不明な点が多く，T細胞とB細胞に共通な前駆細胞の存在も想定されている．ただいずれにしても，このリンパ球を含む血液細胞の産生過程は，種々の細胞から産生されるサイトカインと呼ばれる液性因子と，血液細胞を取り囲む造血微小環境により，極めて精緻に制御されている．

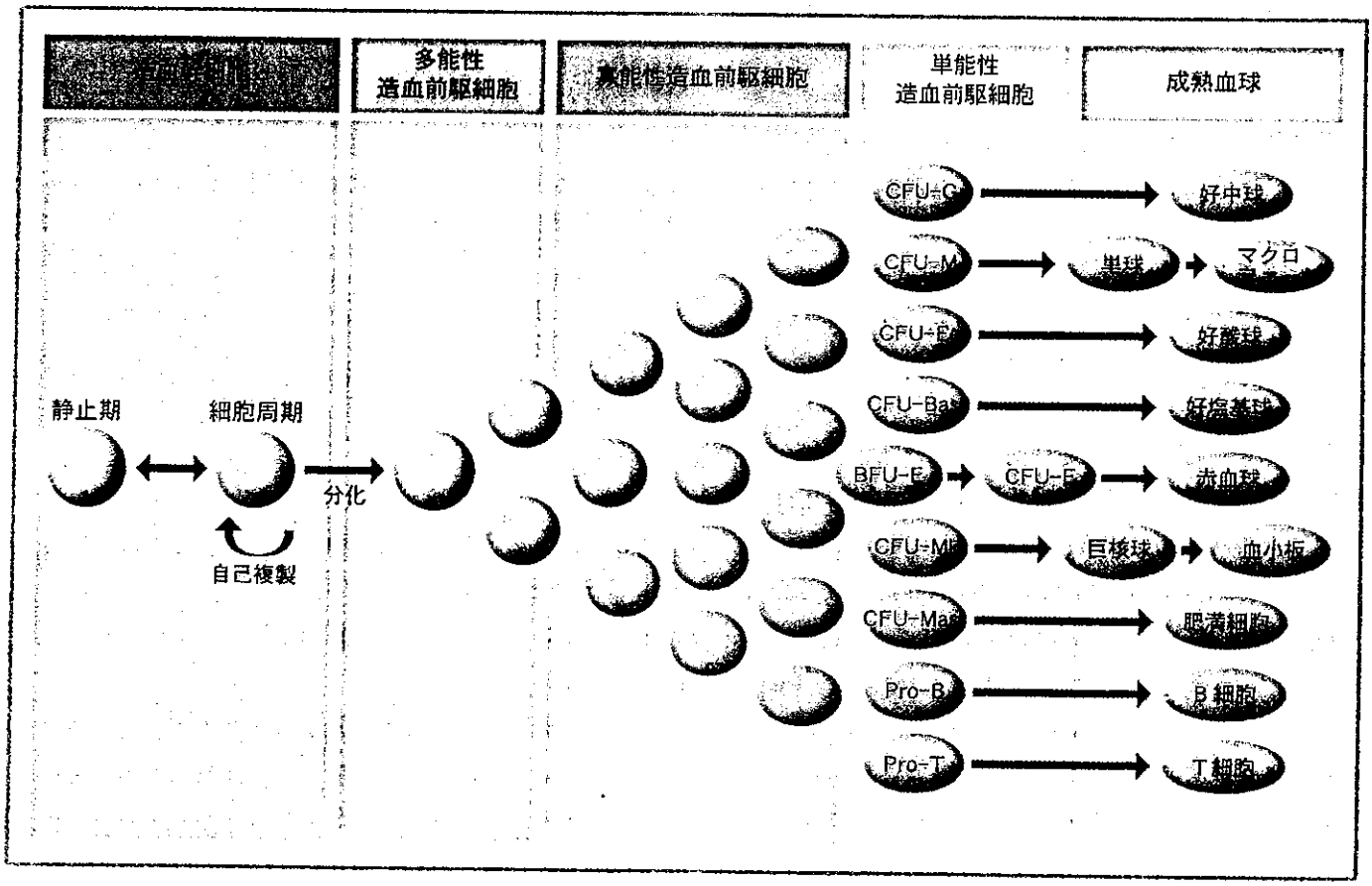

図1　造血幹細胞からの血液細胞の産生　造血幹細胞は，細胞分裂により自己複製して再び造血幹細胞になるか，あるいは分化して多能性造血前駆細胞になる．多能性造血前駆細胞は，細胞分裂を繰り返しながら次第に多分化能を失い，寡能性造血幹細胞を経て，単能性造血前駆細胞となり，最終的に成熟血球を産生する．CFU-G (granulocyte colony-forming unit)：顆粒球系前駆細胞　CFU-M (macrophage colony-forming unit)：単球・マクロファージ系前駆細胞，CFU-Eo (eosinophil colony-forming unit)：好酸球系前駆細胞，CFU-Baso (basophil colony-forming unit)：好塩基球系前駆細胞，BFU-E (erythroid burst-forming unit)：未分化赤血球系前駆細胞，CFU-E (erythroid colony-forming unit)：分化赤血球系前駆細胞　CFU-Mk (megakaryocyte colony-forming unit)：巨核球系前駆細胞，CFU-Mast (mast cell colony-formibg unit)：肥満細胞前駆細胞，Pro-B (B cell progenitor)：Bリンパ球系前駆細胞，Pro-T (T cell progenitor)：Tリンパ球系前駆細胞

2)ヒト造血幹細胞の細胞表面マーカー

従来よりCD34が未分化なヒト造血細胞のマーカーとしては臨床的にもよく用いられてきたが(図2)，ヒトCD34+細胞分画には，造血幹細胞ばかりでなく造血前駆細胞も含まれる．そのため，造血前駆細胞に発現されているCD33やCD38が，造血幹細胞のネガティブマーカーとして用いられる．最近，成体マウスの造血幹細胞はCD34をほとんど発現していないことが報告されたが，これまでのところ，CD34を発現しないヒト造血幹細胞が存在することは間違いない．ただし，CD34−細胞中により未分化な造血幹細胞が存在する可能性も示唆されている．この他，ヒト造血幹細胞のマーカーとしてはThy-1，c-Kit，Flk-2/Flt-3などが報告されている．

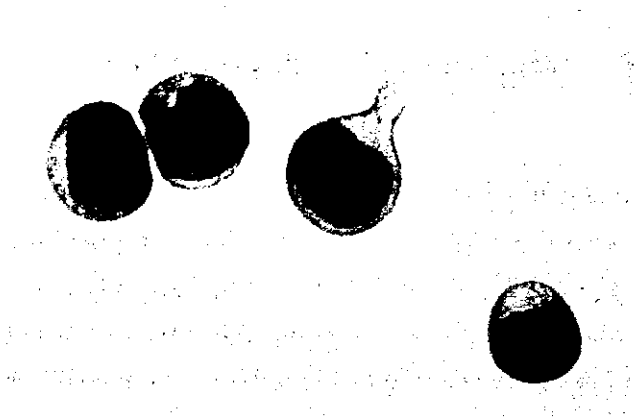

図2　臍帯血から分離されたCD34陽性細胞（池淵研二博士撮影）

b. 造血支持組織

1)造血微小環境(図3)

骨髄における造血支持組織は，静脈洞系の発達した血管系と網状の間質構造により構成されている．骨髄の血管系の経路は，栄養動脈→毛細血管→静脈洞→中心静脈洞→栄養静脈からなり，毛細血管と静脈洞が連続的な閉鎖血管系を形成する．静脈洞で仕切られた造血実質は，間質(ストローマ)細胞とこれを支持する細胞外マトリックス(ECM：extracellular matrix)から成り，造血微小環境を形成する．造血微小環境は，造血細胞を定着させ，いわゆる「造血の場」を提供し，造血細胞は造血微小環境において効率的に維持・増殖・分化する．

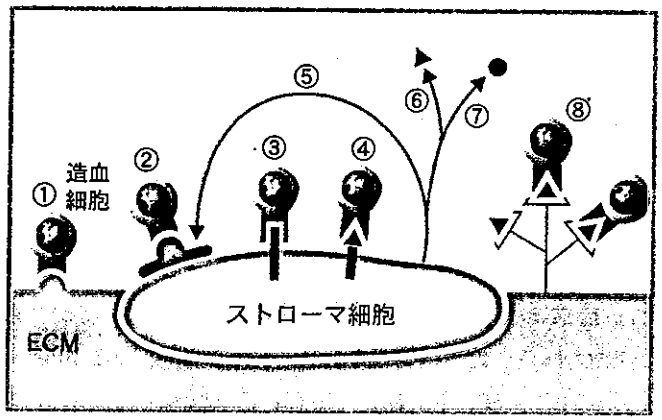

図3　造血微小環境と造血細胞　①ECM（細胞外マトリックス）による造血細胞の接着②ストローマ細胞上のECMによる造血細胞の接着③ストローマ細胞上の接着分子による造血細胞の接着④ストローマ細胞上の膜結合型サイトカインによる造血細胞の接着⑤ストローマ細胞によるECMの産生⑥ストローマ細胞によるサイトカインの産生⑦ストローマ細胞によるケモカインの産生⑧ECMに捕捉されたサイトカインによる造血細胞の分化増殖の制御

a)ストローマ細胞

ストローマ細胞は，線維芽細胞，マクロファージ，前脂肪細胞，内皮細胞などから成る．ストローマ細胞は，種々のサイトカイン，ECMを産生するばかりでなく，その細胞表面にはVCAM (vascular cellular adhesion molecule)-1，ICAM (intercellular adhesion molecule)-1のような接着分子，あるいはSCF (stem cell factor)，M-CSF (macrophage colony-stimulating factor：マクロファージ・コロニー刺激因子)などの膜結合型サイトカインを発現し，これらを介する細胞間相互作用によっても造血幹細胞/前駆細胞の増殖分化を制御している．

b) ECM

ストローマ細胞により産生される，フィブロネクチン，ヘモネクチン，プロテオグリカン，トロンボスポンジン，テネイシン，コラーゲン，ラミニンなどECMはストローマ細胞間の結合に関与し，造血微小環境の立体構造を維持する一方，造血細胞の骨髄への定着にも作用し，その分化増殖に関与している．さらに，ECMは，サイトカインを補足し，その作用を増強している．

c)ケモカイン

特定の細胞の遊走活性を促進するケモカインは，種々の炎症あるいは免疫反応において重要な役割を担っているが，ストローマ細胞から産生されるケモカインは造血にも関与している．特に，SDF-1 (stromal cell-derived factor-1)は，その受容体であるCXCR4を発現する造血細胞に作用し，造血細胞の骨髄への定着，あるいは骨髄からの遊離を制御していることが示されている．

2)サイトカイン

サイトカインは，マクロファージ，リンパ球，ストロー

マ細胞など様々な細胞から産生され，血液細胞の維持・増殖・分化・成熟などに関与している．上述のケモカインもサイトカインの一種といえる．

サイトカインは，標的細胞の細胞表面に発現している受容体と結合することにより，その細胞内シグナルを活性化し，生物活性を発揮するが，標的細胞の分化段階により，late-acting factor，intermediate-acting factor，early-acting factor に分類されることが多い．late-acting factor とは，特定の血球系に特異的に作用し，その最終的な分化・成熟を誘導するサイトカインで，赤血球系細胞に作用する EPO (erythropoietin)，好中球系細胞に作用する G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子)，単球・マクロファージ系細胞に作用する M-CSF，巨核球系細胞に作用する TPO (thrombopoietin)，好酸球系細胞に作用する interleukin (IL) -5 などがこれにあたる．これに対し，IL-3，GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) などは，主に多能性造血前駆細胞から寡能性前駆細胞に作用し，intermediate-acting factor と呼ばれる．さらに，c-Kit のリガンドである SCF，Flk2/Flt3 リガンド (FL：Flk2/Flt3 ligand) などはより未分化な段階，おそらくは造血幹細胞レベルに作用するということで，early-acting factor に分類される．こういった分類は簡便であるが，実際には3者の機能の区別が困難なことも少なくない．例えば，TPO は確かに巨核球の成熟に極めて重要なサイトカインであるが，造血幹細胞や多能性造血前駆細胞にも作用する．また，IL-3 は多能性造血前駆細胞ばかりでなく，赤芽球系前駆細胞，マクロファージ・顆粒球系前駆細胞，さらには好酸球系前駆細胞にも作用し，好酸球の成熟も誘導できる．

一方，造血に対して抑制的に作用するサイトカインも存在する．IFN (interferon：インターフェロン) - γ，TNF (tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子) - α，TGF (transforming growth factor：形質転換成長因子) - β がこれにあたる．

(辻　浩一郎)

文　献

1) Kishimoto, T. et al.: Cytokine signal transduction. Cell 1994, 76: 253-262)

2) Ogawa, M.: Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood 1993, 81: 2844-2853

2. 染色体技術と血液疾患の解析

a. 染色体研究の歴史と分染法の開発

1953 年 Watson & Click によって DNA の二重らせん構造が発見され，その後半世紀を経た 2003 年 4 月 14 日，ヒトゲノム塩基配列の完全解読の宣言が日，米，英，独，仏，中国の 6 カ国のゲノム解析コンソーシアムによって同時に発表された．一方，Tjio & Levan により胎児肺細胞の分裂像からヒトの染色体の正しい数が 2n＝46 と報告されたのは 1956 年であり，DNA 二重らせん構造発見の 3 年後である[1]．それ以前はヒト体細胞の染色体数は 37 ～ 48 の間であると考えられていた．ヒト染色体の正しい数と形がわかると，染色体研究は核型進化，生殖，発生，分化，老化などの生命現象とともに，染色体異常症や癌などのヒトの病気の多くの分野と強い関わりをもって発展を遂げた．短期間のうちに Down 症の染色体異常 (Lejeune et al., 1959)，PHA 刺激によるリンパ球培養技術の開発 (Moorhead et al., 1960)，さらに造血器腫瘍では慢性骨髄性白血病 (CML, chronic myelogeneous leukiemia) における Ph^1 染色体 (現在は Ph 染色体という) の発見 (Nowell & Hungerford, 1960) などの報告が相次いだ．

Caspersson らによりキナクリンマスタード (Quinacrine Mustard) による Q 分染法が開発されたことで (1968)，染色体を縞模様に染め分ける分染法が導入され個々の染色体が識別できるようになった．これにより数の異常に加えて部分的に生じた染色体構造異常を同定することができるようになり，ヒト染色体研究に飛躍的な発展がもたらされた[2]．引き続き，分染パターンに基づく染色体バンドの命名，記載法が "Standard in Human Cytogenetics" として標準化され (1971)，さらに染色体異常の記載法が統一され，"An International System for Human Chromosome Nomenclature (1978) [略称 ISCN1978]" としてまとめられた．この記載法はその後に 3 回の改訂を経て，ISCN (1995) が上梓され，現在これがヒト染色体記載の標準的規約となっており，蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH, fluorescence *in situ* hybridizaion) で得られる所見の命名法も追加されている[3] (図 1)．

染色体研究は，一方で分染機構や構造の解析，さら

小児白血病

東京大学医科学研究所附属病院　小児細胞移植科
辻浩一郎

白血病が血液のがんであり、患った患者さんの健康や、ときにはその生命までも蝕む病気であることは、大人（成人）も子供（小児）もかわりありません。しかし、同じ白血病といっても、成人と小児では、薬の効き具合や治りやすさなど、多くの点で違いがあります。そのため、治療方針や造血幹細胞移植に対する考え方も、成人と小児の白血病では必ずしも同じではありません。

それでは、成人の白血病と小児の白血病の患者さんは、いったい何歳から分けられるのでしょうか。

実をいいますと、成人と小児の白血病がどうしてそのように違っているのか、その原因についてもまだよくわかっていません。そのため、成人と小児の白血病の患者さんを区別することも、実際にはなかなか難しく、成人と小児の境界にある、い

わゆる思春期の白血病の患者さんの治療は、内科で行われたり、小児科で行われたりしていて、それぞれの診療科の治療方針で実施されているのが実情です。しかし、内科、小児科、いずれの医療者も、こういった時期の患者さんに対する治療も一致させる必要を強く感じていますので、将来的には、思春期の白血病の患者さんも、一定の治療方針で治療されるようになると思います。

小児白血病の特徴

仮に小児白血病の患者さんの年齢を十六歳未満としますと、現在一年間に、わが国で新たに小児白血病を発症する患者さんの数は一〇〇〇人近くおられ、その発生率は年間小児一〇万人に三人前後と推定されています。これは、小児がんの患者さん全体の四〇～四五％にあたり、成人白血病の患者さんの数が成人がんの患者さんの一〇％にも満たないことを考えますと、小児においては、白血病は発生頻度の高いがんであるといえます。

小児において、白血病がほかのがんに比べて発生しやすい理由としては、染色体[1]異常などの先天異常の存在が考えられています。実際、21番染色体に異常がある

(1) 染色体
生物の細胞の核の中には遺伝子が存在します。遺伝子には、生物が生きていくため、あるいは子孫を残していくために必要な遺伝情報が、DNAにより保存されており、それらはつながって、いくつかの糸のようなまとまりを形成しています。このまとまりを染色体とよびます。人の場合は、男女の性別を決定する一対の性染色体を含む二三対の染色体、合計四六本の染色体を有し、性染色体以外の二二対の染色体には1番から22番まで番号が付けられています。

ウン症候群の小児では、染色体に異常がみられない小児と比較して、白血病の発生率が高いことがわかっています。また、ファンコニー[2]貧血やブルーム症候群[3]の患者さんの染色体は生まれつき障害を受けやすいことが知られていますが（そのような病気をまとめて、染色体脆弱症候群とよびます）、これらの患者さんでも高率に白血病が発生します。

白血病がいろいろなタイプの白血病に分類されることは、成人も小児も同じですが（五四頁参照）、その分類された各白血病の割合は、成人と小児では大きく異なっています。成人の白血病の半数以上は急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）で、そのほかに、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）が各々一〇～二〇％を占め、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）も二～三％に認められます。これに対して、小児白血病では、ＡＬＬが七〇～七五％を占め、ＡＭＬは二〇～二五％、ＣＭＬとＭＤＳにいたっては数％にすぎず、ＣＬＬは、小児ではほとんどみられません。

それぞれの白血病の小児における特徴については後で詳しく述べますが、小児白血病全体としてみれば、小児の白血病は成人のそれと比べて薬が効きやすいといえます。とくに近年、いろいろな種類の薬を組み合わせて治療を行う多剤併用療法の

---

(2) ファンコニー症候群
小児期から思春期に再生不良性貧血を発症する遺伝性疾患で、患者さんは、低身長、拇指奇形などの先天奇形や色素沈着などの身体的な特徴を有しています。本症の患者さんの染色体は、ＤＮＡ架橋剤とよばれる特殊な薬剤により染色体断裂を起こしやすく、これを確認することにより診断されます。八つのタイプに分けられ、そのうち七タイプで、本症の原因となる遺伝子がわかっており、それらの遺伝子のいずれの異常によっても、ＤＮＡが障害されやすくなります。そのため、白血病などの悪性腫瘍の発生頻度が高いと考えられています。

(3) ブルーム症候群
ＢＬＭという遺伝子の障害による稀な遺伝性疾患で、患者さんには、低出生体重児、低身長などの身体発育不良、日光過敏性血管拡張

進歩は著しく、薬だけで完全に治ってしまう小児白血病の患者さんもずいぶん増えてきました。したがって、最初の治療として、造血幹細胞移植が行われる白血病は、小児の場合は特殊な白血病に限られています。

また、そうした治療法の進歩によって、同じ小児白血病といっても、治りやすいものから治りにくいものまで、さまざまであり、それぞれの患者さんの治りやすさ（白血病に限りませんが、病気の治りやすさを予後と呼び、治りやすいことを「予後がいい」とか、「予後良好である」、治りにくいことを「予後が悪い」、「予後不良である」といいます）をある程度予測できるようになってきました。そうした予測される治りやすさの指標を予後因子とよびますが、この予後因子を用いることによって、治りやすいと推測される患者さんには、不必要に強い治療はしないで治してしまうことによって、患者さんの生活の質（ＱＯＬ）を向上させていくことが考えられています。また逆に、治りにくいと予測される患者さんには強力な治療をして、少しでも治る確率を高めていくことが試みられています。

造血幹細胞移植はそういった強力な治療の一つといえます。造血幹細胞移植にもいろいろな種類があり、そのなかに臍帯血移植も含まれていることは、すでにほかの先生方が述べられておられるとおりで、臍帯血移植が白血病に対する非常に有効

性紅斑、色素沈着、色素脱失などの皮膚症状、細長い顔といった特徴があります。ＢＬＭ遺伝子の異常によってもＤＮＡは障害を受けやすくなり、そのために本症の患者さんも、白血病を含む様々な悪性腫瘍を発生しやすいことが知られています。

な治療法であることは、小児でも、成人でもかわりがありません。ただ、臍帯血移植は、当然のことですが、採取できる造血幹細胞の数に限界があるので、とくに体格の小さな小児の白血病を治すためにはとても強力な手段となります。

それでは、それぞれの小児白血病について、もう少し詳しくお話しましょう（前章の東條先生のお話も参考にしてください）。

小児急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）

さきほども述べましたように、小児で最も多い白血病がこのＡＬＬで、二～六歳に発症のピークがあります。小児ＡＬＬでは、ＦＡＢ分類（五七頁参照）のＬ1が多く（七〇～八〇％）、Ｌ2が少なく（二〇～三〇％）、成人とその比率が逆転しています（成人では、小児とは逆に、Ｌ2が多く（六〇～八〇％）、Ｌ1が少なくなっています（二〇～三〇％）。

ただし、小児ＡＬＬの場合、顕微鏡で観察される白血病細胞の形に基づくＦＡＢ分類よりも、白血病細胞表面上の、リンパ球の種類や成熟段階を反映していると考えられる蛋白質（マーカーといいます）を用いた免疫学的分類の方が、一般的によ

く用いられます。この分類に従えば、おおまかには、B前駆細胞型ALL（このタイプの白血病細胞の大部分はCD10というマーカーをもっており、小児ALLの七〇～八〇％を占めています）[4]、成熟B細胞型ALL[4]（数％）、T細胞型ALL[4]（約一五％）に分けられ、そのほかに、特殊なタイプとしてNK細胞から生じたALLなどもあります。

小児ALLでは、成人のALLと比べて薬が効きやすいことは先に述べたとおりで、七〇％以上の患者さんで治るようになってきました。しかし、個々の患者さんをみれば、その予後は必ずしも一様ではありません。これまで、小児ALLの予後因子としては、最初に白血病と診断されたときの年齢と、血液中の白血球数が重要とされてきました。また、かなり最近まで、前述の免疫学的分類も小児ALLの予後因子となると考えられ、そのため免疫学的分類が重要視されてきました。つまり、B前駆細胞型ALLは予後がよく、成熟B細胞型ALL、T細胞型ALLは予後不良とされてきたのですが、近年の治療法の進歩により、そういった小児ALLのタイプによる予後の差はほとんどなくなり、むしろ、最初にプレドニゾロンという薬を使ったときに、その薬がよく効くかどうかということの方が、よい予後因子となると考えられるようになってきています。

(4) B前駆細胞型ALL、成熟B細胞型ALL、T細胞型ALL
白血球の一種であるリンパ球は免疫に係る細胞で、大きくはBリンパ球（単にB細胞ともいいます）とTリンパ球（T細胞）に分類されます。B細胞は抗体を産生することにより、T細胞は直接細胞を攻撃することにより、抗原をもつウイルスやがん細胞を障害します。両者のいずれからも白血病細胞は発生し、各々B細胞型ALL、T細胞型ALLとよばれます。B細胞型ALLは小児ALLの七〇～八〇％も占めるため、白血病細胞を発生したB細胞の成熟段階により、さらにB前駆細胞型ALL、成熟B細胞型ALLに分類されます。B前駆細胞型ALLは未熟なB細胞から、成熟B細胞型ALLは言葉どおり成熟したB細胞から発生すると考えられています。