

# 当科外来患者における骨髓球系／ リンパ球系細胞の増減に影響を与える因子についての検討

日本赤十字社和歌山医療センター 糖尿病・内分泌内科部

海道 陽介, 小杉 大輔, 伊藤 沙耶, 廣島 知直, 稲葉 秀文, 井上 元

索引用語：造血幹細胞, 骨髓球, リンパ球, 影響因子

## 要 旨

造血幹細胞系は生体環境の変化に応じてどの細胞に分化するかを適切に制御することで恒常性を維持している。その制御に転写因子 Bach 2 が関与しているという報告はあるが、分化に影響する因子に関してはまだ不明な点が多い。今回は好中球・単球を骨髓球系細胞, リンパ球をリンパ球系細胞として、当科外来患者計 3,034 人における 2018 年の 1 年間の検査データを後ろ向きに検討することで、それぞれの増減に影響を与える因子について考察した。骨髓球系細胞数とリンパ球系細胞数の間には強い負の相関 (相関係数  $-0.954$ ,  $p < 0.0001$ ) があった。リンパ球系細胞数と各因子で重回帰分析を施行したところ、白血球数 ( $\beta = -0.310$ ) で有意な負の相関, 血清アルブミン値 ( $\beta = 0.156$ ), コリンエステラーゼ値 ( $\beta = 0.133$ ), BMI ( $\beta = 0.111$ ) で有意な正の相関を認め、年齢, ヘモグロビン値, 血小板数では有意な相関を認めなかった。リンパ球系細胞への分化は炎症反応下で抑制され、良好な栄養状態下で促進される可能性がある。

## 背景・目的

主に骨髓に存在する造血幹細胞は、細胞分裂を繰り返して白血球・赤血球・血小板などさまざまな細胞に分化していく。白血球の中でもさらに好中球・好酸球・好塩基球・リンパ球・単球などどの細胞に分化するかはその人が置かれている状況によって変化しており、生体は環境の変化に応じて造血幹細胞の分化を適切に制御することでその恒常性を維持している。例えば、感染症や炎症がある状態では自然免疫を担当する好中球や単球などの骨髓球系の細胞が増加し、

赤血球系の細胞が減少することが知られている<sup>1)</sup>。しかし、造血幹細胞が環境変化に応じてどのように分化の制御を行っているかの機序についてはまだ不明な点が多い。最近になり、造血前駆細胞 (造血幹細胞から自己増殖能を失ったもの) の分化において転写因子の Bach 2 が重要な役割を果たしているという報告が出てきた<sup>2)</sup>。Bach 2 は通常的环境では骨髓球系への分化を抑制し、リンパ球系への分化を促すが、これが細菌感染などの炎症反応下にあると Bach 2 の働きが低下することで逆に骨髓球系への分化を促進し、自然免疫の活性化につながるというものである。また、Bach 2 は赤血球系細胞への分化促進にも働いており、炎症反応下における貧血の機序としてその関与が示唆されている<sup>3)</sup>。これらのような報告はあるが、造血幹細胞の分化に影響する因子・機序を検討する余地はまだ十分あり、この検討は血液検査での細胞

(令和 2 年 11 月 4 日受付)(令和 2 年 12 月 23 日受理)  
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目 20 番地  
日本赤十字社和歌山医療センター  
糖尿病・内分泌内科部

海道 陽介

比率からその人の全身状態の変化を推察したり、特定の細胞を増加させる治療に結びついたり、日常診療において有意義であると考えられる。本研究では、造血幹細胞からリンパ球系・骨髓球系の細胞への分化に影響を与える因子について検討する。

## 方 法

当科外来でフォロー中の患者のうち2018年1月1日から12月31日までの1年間で、年4回以上採血データがある計3,034名を対象とし、電子カルテ上の採血データをもとに後方視的に検討した。各患者で骨髓球系、リンパ球系の細胞数の指標としてそれぞれ好中球+単球、リンパ球の全白血球数に対する割合(%)の1年間の平均を算出した。また、各患者で白血球数(WBC,  $\times 10^2/\mu\text{L}$ )・ヘモグロビン値(Hb, g/dL)・血小板数(PLT,  $\times 10^4/\mu\text{L}$ )・血清アルブミン値(Alb, g/dL)・コリンエステラーゼ値(ChE, U/L)・Body Mass Index (BMI,  $\text{kg}/\text{m}^2$ )の1年間の平均値、2018年1月1日時点での年齢(Age)・糖尿病の有無を集計した。骨髓球系・リンパ球系の細胞の増減に関わる因子について統計学的に検討した。リンパ球系細胞と各因子の相関について、単変量についてはSpearmanの順位相関係数を求め、多変量については重回帰分析を行った。重回帰分析では、目的変数にリンパ球系細胞の割合を、説明変数にWBC数・Hb値・PLT数・Alb値・ChE値・BMI・Ageを設定した。全ての統計解析で両側検定を行い、P値0.05未満を有意とした。全ての統計処理は統計ソフトJMP<sup>®</sup>15を用いて行った。

## 結 果

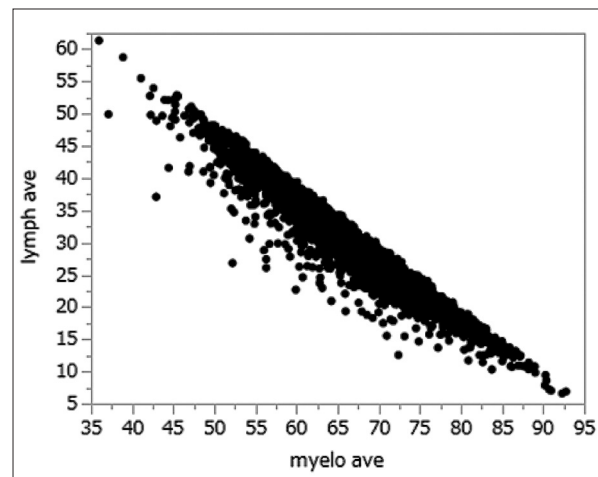
対象患者全体のデータは表1のとおりである。男性1,674人・女性1,360人で、年齢の中央値は64歳、BMIの中央値は23.8 $\text{kg}/\text{m}^2$ であった。当科外来フォロー中の患者での調査のため全体の約80%にあたる2,414例で糖尿病を有していた。図1に示すように骨髓球系細胞とリンパ球系細胞には強い負の相関(相関係数-0.954,  $P < 0.0001$ )があり、骨髓球系細胞が増加すればリンパ球系細胞が減少し、逆に骨髓球系細胞が減少すればリンパ球系細胞が増加する関係にあった。ここからはリンパ球系細胞の増減に影響を与える因子に関して述べていく。

【表1】全患者3,034人のデータ

男：女(%)	1,674(55.2)/1,360(44.8)
Age	61.4 $\pm$ 13.0, 64
WBC数	66.6 $\pm$ 18.5, 64.25
骨髓球系(%)	66.2 $\pm$ 8.19, 66.45
リンパ球系(%)	30.2 $\pm$ 7.86, 29.95
Hb	13.7 $\pm$ 1.75, 13.76
PLT	21.7 $\pm$ 6.09, 21.36
Alb	4.2 $\pm$ 0.37, 4.245
ChE	321 $\pm$ 79.0, 315.8
BMI	24.3 $\pm$ 4.06, 23.8
糖尿病あり/なし	2,414(79.6)/620(20.4)

※性別、糖尿病の有無の数字は人数(割合%)で表記。

その他のデータは平均 $\pm$ 標準偏差、中央値で表記。



【図1】骨髓球系細胞とリンパ球系細胞の二変量の関係  
※ 縦軸、横軸の数字は全白血球数に占める割合(%)を示す。相関係数-0.954,  $p < 0.0001$

【表 2】リンパ球系細胞の割合と各種因子の Spearman の順位相関係数

	Spearman の順位相関係数	p 値
Age	-0.1277	<0.0001
WBC	-0.2537	<0.0001
Hb	0.1306	<0.0001
PLT	-0.0354	0.0509
Alb	0.2479	<0.0001
ChE	0.2186	<0.0001
BMI	0.1141	<0.0001

【表 3】リンパ球系細胞の割合を規定する各種因子の重回帰分析

	偏回帰係数	標準偏回帰係数(標準 $\beta$ )	p 値	分散拡大係数(VIF)
Age	-0.0035	-0.00585	0.757	1.297
WBC	-0.131	-0.310	<0.0001	1.291
Hb	0.136	0.0303	0.149	1.591
PLT	0.034	0.0262	0.178	1.371
Alb	3.34	0.156	<0.0001	1.513
ChE	0.013	0.133	<0.0001	1.404
BMI	0.214	0.111	<0.0001	1.210

リンパ球系細胞の割合と各種因子の関連を調べるため、Spearman の順位相関係数を求めた(表 2)。有意な相関を認めなかったのは PLT 数 ( $p=0.0509$ ) のみで、Age・WBC 数で負の相関を、Hb 値・Alb 値・ChE 値・BMI で正の相関を認めた。標準最小二乗法を用いた重回帰分析では表 3 に示すように WBC 数、Alb 値、ChE 値、BMI の 4 つのみで有意差を認めた(いずれも  $p<0.0001$ )。リンパ球系細胞への分化に対する影響度は、WBC ( $\beta=-0.310$ )、Alb ( $\beta=0.156$ )、ChE ( $\beta=0.133$ )、BMI ( $\beta=0.111$ ) の順に大きかった。Age ( $\beta=-0.00585$ ,  $p=0.757$ )、Hb ( $\beta=0.0303$ ,  $p=0.149$ )、PLT ( $\beta=0.0262$ ,  $p=0.178$ ) の 3 つは有意差を認めなかった。いずれの因子も分散拡大係数は 2 未満で各因子間で多重共線性は無視できる結果であった。重回帰分析の結果、以下の回帰式が得られ、回帰式の自由度調整  $R^2$  乗=0.1631、残差の標準偏差=7.195 であった。

リンパ球系細胞(%) =

$$13.26 - 0.126 \times \text{WBC} (\times 10^2 / \mu\text{L}) + 3.62 \\ \times \text{Alb} (\text{g/dL}) + 0.014 \times \text{ChE} (\text{U/L}) \\ + 0.226 \times \text{BMI} (\text{kg/m}^2)$$

## 考 察

骨髓球系細胞とリンパ球系細胞の割合には強い負の相関を認めたが、このことから一方への分化を促進しもう一方への分化を抑制するような制御機構が造血細胞系には存在することが示唆される。その一つとして転写因子 Bach 2 が知られていて、Bach 2 は通常環境では骨髓球系細胞への分化を抑制し、リンパ球系細胞への分化を促すとされている。過去の報告では細菌感染下で、細菌の細胞壁に含まれるリポ多糖の作用などによる Bach 2 の発現低下を介してリンパ球系細胞への分化が抑制されていた。今回の検討では白血球数がリンパ球系細胞への分化に最も影響を与える因子で、白血球数が増加するとリンパ球系細胞への分化が抑制されると

いう結果であった。白血球数の上昇は細菌感染症に加えて、種々の炎症反応やステロイド使用下、肥満などでも見られる。炎症によりリンパ球系細胞への分化は抑制されることが予想されるが、当科では炎症反応検査として一般的に用いられるCRPはルーチンでは測定しておらず、CRPによる炎症反応の評価を含めた追加の検証も期待される。

本検討では、Alb, ChE, BMIが高値であるほどリンパ球系細胞は増加していた。これらは一般的には栄養状態が良ければ数値が上昇する指標である。過去にも栄養状態が良いとTリンパ球の生存や増殖が促進されることが報告されており<sup>4)</sup>、栄養状態が良いほどリンパ球系細胞は増加すると考えられる。また、S-アデノシルメチオニンが転写因子Bach 2と作用することで特定の遺伝子の転写を制御していることが知られている<sup>2)5)</sup>。S-アデノシルメチオニンはメチオニンとアデノシン3リン酸(ATP)を基質に、S-アデノシルメチオニン合成酵素(MAT II)を触媒として生体内で合成され、メチル基の供与体として働く。MAT IIはBach 2などにより標的遺伝子に動員され、周辺のヒストンのメチル化を促進し転写を抑制していると考えられている。この標的遺伝子の1つに骨髓球系細胞への分化に関わる遺伝子があり、Bach 2によってS-アデノシルメチオニンの供給とヒストンのメチル化が共役されて転写が抑制されることで、骨髓球系細胞が減少する。メチオニンはヒトの体内では作り出せない必須アミノ酸であり、栄養状態が良いほどメチオニンも増加し、S-アデノシルメチオニンの増加につながると予想される。これにより骨髓球系細胞への分化に関わる遺伝子の転写抑制が進むことで、リンパ球系細胞への分化は促進されると推測される。Alb・ChEはともに主に肝臓で合成され、栄養状態が良いほど合成量も増加するが、肝硬変や慢性肝炎などの慢性肝疾患のある患者では肝臓での合成が低下しており、実際の栄養状態を正確には反映していない。本研究では慢性肝

疾患の有無など患者の背景疾患に関しては検討しておらず、これらの影響を考慮した追加の検討も必要と思われる。また、一般的にはAlbとChEは過栄養だとともに上昇・低栄養だとともに低下というように同じ挙動を示すが、甲状腺機能亢進症ではAlbが低下する一方で、ChEは上昇することが知られている。AlbとChEはともに独立してリンパ球系細胞への分化に正の相関があり、栄養要因以外にも肝臓要因・その他の代謝的要因の関与が予想されるが、詳細なメカニズムまでは本研究では不明である。さらに、BMIは一般的には肥満の指標として用いられるが、高度の肥満やメタボリックシンドロームでは脂肪組織などでの慢性炎症の結果WBC数が上昇することがあり、この面ではリンパ球系細胞が減少することが予想される。本研究ではBMIが上昇するとリンパ球系細胞が増加しており栄養面での影響が炎症面での影響を上回っている結果だが、BMIに関してもこの数値のみでリンパ球系細胞数への影響を考えるよりは、筋肉量と脂肪量がどれほど多くてどのような肥満かということも考える必要があると思われる。

本検討では、骨髓球系/リンパ球系細胞への分化に影響を与える因子としてWBC数、Alb値、ChE値、BMIの4つを同定したが、この他の影響因子に関する検討も行うことで実臨床に生かすことが期待される。

## 結 論

骨髓球系細胞とリンパ球系細胞の割合の間には強い負の相関があった。骨髓球系/リンパ球系細胞への分化に影響を与える因子として本検討ではWBC数、Alb値、ChE値、BMIの4つがあげられ、炎症反応下ではリンパ球系細胞への分化が抑制され、栄養状態が良いとリンパ球系細胞への分化が促進されることが予想された。今後もさらなる検討を加えて、実臨床に生かすことが期待される。

## 参考文献

- 1) Arielle Glatman Zaretsky et al.  
Infection-induced changes in  
hematopoiesis.  
J Immunol 2014 ; 192(1) : 27-33.
- 2) Ari Itoh-Nakadai et al. A Bach2-Cebp  
Gene Regulatory Network for the  
Commitment of Multipotent  
Hematopoietic Progenitors.  
Cell Reports 2017 ; 18 : 2401-2414.
- 3) Hiroki Kato et al. Infection perturbs  
Bach 2- and Bach1-dependent erythroid  
lineage 'choice' to cause anemia.  
Nature Immunology  
2018 ; 19 : 1059-1070.
- 4) Cohen S et al. Nutritional effects on  
T-cell immunometabolism.  
Eur. J. Immunol. 2017 ; 47 : 225-35.
- 5) Methionine adenosyltransferase II  
serves as a transcriptional corepressor  
of Maf oncoprotein.  
Molecular Cell 2011 ; 41 : 554-566.

---

Key words ; hematopoietic stem cells, myelocytes, lymphocytes, factors affecting differentiation

---

## Consideration of the factors affecting differentiation into myeloid or lymphocytic cells

Yosuke Kaido, Daisuke Kosugi, Saya Ito, Tomonao Hirobata, Hidefumi Inaba, Gen Inoue.

Department of Diabetes and Endocrinology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

### Abstract

Hematopoietic stem cells (HSCs) maintain homeostasis by appropriately regulating the cell types that differentiate in response to changes of the environment. Although it has been reported that the transcription factor Bach 2 is involved in this regulation, the factors that affect HSCs differentiation have not been fully studied. In this study, we reviewed the laboratory data of 3034 outpatients in 2018, and investigated the factors affecting the number of myelocytes (in this study, neutrophils and monocytes) and lymphocytes. There was a strong negative correlation between the number of myeloid and lymphocytic cells (correlation coefficient  $-0.954$ ,  $p < 0.0001$ ). By multiple regression analysis, the number of lymphocytes showed a significantly negative correlation with white blood cell count ( $\beta = -0.310$ ) and a positive correlation with levels of serum albumin ( $\beta = 0.156$ ) and cholinesterase ( $\beta = 0.133$ ) and Body Mass Index ( $\beta = 0.111$ ), but not with age, hemoglobin and platelet count. We found that these four factors independently associated with lymphocytes differentiation and concluded that differentiation into lymphocytic cells may be inhibited under inflammation and promoted under good nutrition.