

論文審査の結果の要旨

氏名 家保 有希

本論文は、組み換えアルブミンを用いた培養系を利用することで、造血幹細胞の新たな増殖制御因子の探索を試みた研究の成果をまとめたものである。本論文は全 9 章から構成されており、第 3 章の序文では、全体の研究背景が述べられている。造血幹細胞の *in vitro* 培養実験の背景知識として、(1)造血幹細胞の長期培養実現に向けた先行研究、(2)造血幹細胞の培養系の発展について概説している。当該分野においては、研究グループ間における造血幹細胞の培養実験結果が度々一致しない事が問題であった。

第 5 章では、本研究の実験結果について述べられている。その第 1 節では、BSA-FV の製造ロットによる造血幹細胞の増殖能、骨髄再構築能の多様性について詳細に解析している。3 種類の BSA-FV を高速液体クロマトグラフィー/質量分析することで、血清アルブミン以外の微量タンパク質の構成比が製造ロットによって著しく異なることが分かった。第 2 節では、異なる製造ロットの BSA-FV を用いると、競合的骨髄移植による液性因子の機能評価の実験結果が一致しない事が明らかになった。この結果より、現在の BSA-FV を用いた培養系では、到底信頼できる知見を得ることが出来ないことを示した。この結果を受け、第 3 節では、組み換えアルブミンを用いた新たな培養系を構築した。BSA-FV の代わりに組み換えアルブミンを用いることによって、製造ロットによる差異が軽減され、造血幹細胞の培養実験の再現性向上が見込まれるだろう。

更に、第 4 節では本培養系を用いて、既知の液性因子が造血幹細胞に及ぼす影響について改めて解析を行い、先行研究では意見が対立していた IL-1 α が造血幹細胞の増殖制御因子として *in vitro* で機能する可能性を示した。また、最後の第 5 節では、BSA-FV に含まれる増殖制御因子としてヘモペキシンを見出した。これは、組み換えアルブミンを用いた培養系だからこそ得られた知見である。

第 6 章の考察では、造血幹細胞の *in vitro* 培養系の再現性を規定する要素について考察

し、今後更に再現性を向上させていくうえでの展望について、問題点を挙げながら考察している。

以上より、組み換えアルブミンを用いた培養系は、造血幹細胞の培養実験結果の再現性向上という観点および造血幹細胞の増殖制御因子の探索系という観点から、非常に有用であると考えられる。

なお、本論文で得られた成果は、山崎聡氏、木村隆治氏、大江原淳氏、石田礼子氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験の計画、遂行、分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与は十分であると判断する。審査時点での本論文は、実験系および考察に関する説明が不十分であった。また、図表に不適切な点が見られたため、本文の変更を要求した。変更後の論文では、それらについて正確な記述と図が追加されており、審査委員は合格と判断した。したがって、博士(医科学)の学位を授与できると認める。

以上 1,175 字