

【別紙2】

審査の結果の要旨

氏名 岡部基人

本研究は、遺伝子導入によるリプログラミング技術を応用し、造血幹細胞の活性に強く関わる遺伝子を造血前駆細胞に遺伝子導入を行うことで自己複製能をもつ造血幹細胞を誘導する方法の確立を試みたものであり、下記の結果を得た。

1. 既報から造血幹細胞活性の増強に寄与すると報告のあった8つの遺伝子 (*Hes1*、*Klf10*、*HoxA9*、*FosB*、*Runx1*、*PU.1*、*Hdac1*、*HoxB4*) を抽出し、レトロウイルスベクターを用いて造血前駆細胞に遺伝子導入を行った。遺伝子導入後の造血前駆細胞を用いて競合的骨髄再構築法を用いて評価を行ったところ、*HoxA9* 遺伝子を導入した群と *HoxB4* 遺伝子を導入した群でのみ、ドナー細胞の再構築を認めた。骨髄における造血幹細胞分画でのドナー細胞のキメリズムを評価したところ、*HoxB4* 遺伝子を導入した群でのみドナー細胞が認められた。
2. 一次レシピエントマウスの全骨髄細胞を用いて二次移植を行ったところ、*HoxB4* 遺伝子を導入した群でのみ末梢血中にドナー細胞を認めるとともに、二次レシピエントマウスの骨髄中の造血幹細胞分画においてもドナー細胞を認めることができた。これらのことから、*HoxB4* 遺伝子の導入により造血前駆細胞は多分化能および自己複製能を獲得しうることを示された。
3. *HoxB4* 遺伝子が制御する下流の遺伝子を探索するため、*HoxB4* 遺伝子の導入を行った造血前駆細胞を用いて網羅的に遺伝子発現解析を行った。その結果、造血前駆細胞に比べて造血幹細胞および *HoxB4* 遺伝子を導入した造血前駆細胞において特異的に発現が高い、あるいは低い遺伝子が複数確認され、これらの遺伝子変化が造血前駆細胞の *HoxB4* によるリプログラムに関与する可能性が示唆された。

以上、本論文は造血前駆細胞に遺伝子導入を行うことで自己複製能をもつ造血幹細胞を誘導する方法を示したものであり、慢性的なドナー不足の解消へのアプローチとして、一つの臨床応用可能な方策を提示する意義のあるものであると考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。