

審査の結果の要旨

氏名 田島 陽子

本研究は正常造血時の造血幹細胞の動態解析を目的として、定常状態にある造血幹・前駆細胞に対して特異的に生体内遺伝子導入を行う系の構築を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 血液細胞系譜における遺伝子発現解析および蛍光レポーターノックイン ES 細胞を用いた解析によって、従来から報告のあった Evi-1 に加えて造血幹細胞の有用なマーカー候補として Krt7 および Krt18 を新規に同定した。
2. トリ細胞由来膜受容体 TVA 発現細胞特異的に感染性を示すトリ白血病レトロウイルス RCAS、及び静止期にある幹細胞への感染により有用な改変型 Vs-envA レンチウイルスを作製した。
3. Krt7 および Evi-1 遺伝子座に TVA をノックインした ES 細胞を樹立し、これらの細胞において TVA 発現細胞特異的に RCAS ウイルスによる感染が成立することを確認した。これらの細胞から Krt7-TVA および Evi-1-TVA ノックインマウスを作製した。
4. 蛍光レポーターを搭載した Vs-envA レンチウイルスを非放射線照射下で TVA ノックインマウスに投与し、血液細胞における細胞系譜追跡実験を行った。この結果、本研究で作製したツールを用いて成体期の造血細胞のみならず、新生仔期造血細胞においても、定常状態にある造血幹・前駆細胞に生体内遺伝子導入が可能であることが示唆された。

以上、本論文によって確立された手法は骨髄移植法によって構築されてきた血液供給モデルを見直す為の有用なツールであると同時に、幹細胞を起点とした血液疾患モデルの構築・解析にも応用可能であり、これまで解析手法が限定されていた造血幹細胞分野において画期的な研究成果であり、学位の授与に値するものと考えられる。