審査の結果の要旨

氏名　木村 隆治

本研究は、ヒト造血幹/前駆細胞が機能を維持するために重要な役割を演じていると考えられている骨髄微小環境を明らかにするため、ヒト造血幹/前駆細胞を免疫不全マウスに移植し作成された造血系ヒト化マウスおよびヒト骨髄の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 造血系ヒト化マウス骨髄のヒト造血幹/前駆細胞の細胞周期を解析した結果、58.55±4.49%が G0 期に存在していた。ヒト骨髄では 82.11±7.51%、ヒト臍帯血では 39.94±11.71%の造血幹/前駆細胞が G0 期に存在しており、造血系ヒト化マウス骨髄のヒト造血幹/前駆細胞は、ヒト骨髄と比較すると G0 期に存在する細胞が有意に少なかったものの、ヒト臍帯血と比較すると有意に G0 期に存在する細胞は多かった。従って造血系ヒト化マウスの骨髄環境は、細胞周期に関してヒト骨髄環境を完全に模倣することはできないまでも、ヒト造血幹/前駆細胞を休眠状態に導く機構が存在することが示された。
2. 造血系ヒト化マウス骨髄のヒト造血幹/前駆細胞を in-droplet 免疫染色法を用いて解析した結果、休眠状態の造血幹細胞に特徴的な c-Kit の凝集抑制、p57 の発現、FOXO3a の核局在を示す細胞が、造血前駆細胞と比較して有意に多く認められた。
3. 造血系ヒト化マウスの骨髄を免疫染色した後、イメージアナライザーを用いて解析した結果、20%のヒト造血幹/前駆細胞が、マウス造血幹細胞を休眠状態に導く GFAP 陽性非ミエリンシュワン細胞に接して存在することが明らかとなった。
4. 造血系ヒト化マウスに TGFβ レセプターインヒビターを投与した結果、コントロール群と比較し造血幹細胞の頻度に変化はないものの、G0 期に存在する細胞が有意に減少することが明らかとなり、ヒト造血幹細胞の休眠状態維持における TGFβ シグナルの重要性が示された。
5. ヒト骨髄を免疫染色にて解析した結果、血管周囲に存在する GFAP 陽性細胞と一致してのみ活性型 TGFβ が認められた。また造血幹細胞の骨髄へのホーミングに必須の分子である CXCL12 は血管内皮細胞に最も強く発現し

ており、造血幹細胞の維持および増殖に必須の分子である SCF は血管平滑筋にのみ発現が認められた。造血幹細胞を支持する細胞である間葉系幹細胞は血管周囲に集簇しており、血管周囲ニッチが造血幹細胞の機能維持に重要な領域であると考えられた。

以上、本論文は造血系ヒト化マウスの解析から、ヒト造血幹/前駆細胞の休眠状態維持における TGFβ シグナルの重要性を明らかにし、ヒト骨髄における血管周囲ニッチの重要性を示した。本研究はこれまで未知に等しかった、ヒト造血幹細胞ニッチの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。