

(36)

氏名(生年月日)	タカ 高	ハン 橋	マサ 正	トモ 知
本 籍				
学 位 の 種 類	医学博士			
学位授与の番号	乙第745号			
学位授与の日付	昭和61年1月24日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	ヒトおよびマウス血液幹細胞に与えるエリスロポエチンの影響について			
論文審査員	(主査) 教授 滝沢 敬夫 (副査) 教授 高尾 篤良, 教授 杉野 信博			

論 文 内 容 の 要 旨

研究目的

エリスロポエチン(Ep)は主に赤血球系幹細胞に作用し分化を誘導するとされる。従来の研究は粗製Epを用いており、Ep自身の作用が否か明らかでない。本研究は純化Epを用いそのマウスおよびヒト血液幹細胞に与える影響を明らかにすることを目的とした。

方法

Epは抗Epモノクロナル抗体を用い貧血患者尿から純化した。ヒト骨髓細胞、マウス骨髓細胞、および脾細胞を主に軟寒天内に埋め込み培養し、顆粒球、赤芽球あるいは巨核球コロニーの形成を観察しコロニー数をもってそれぞれの幹細胞の指標とした。この培養系に純化Epを添加して各幹細胞由来のコロニー形成に与える影響を検討した。

結果

1. 顆粒球系幹細胞に対するEpの作用

純化Epはヒトおよびマウスともに顆粒球コロニー形成を刺激しなかった。

2. 赤血球系幹細胞に対する純化Epの作用

赤血球系幹細胞には未熟な幹細胞(赤芽球バースト形成細胞, BFU-E)とより成熟した幹細胞(赤芽球コロニー形成細胞, CFU-E)の2種がある。純化Epはヒトおよびマウスともに、CFU-E, BFU-E由来のコロニー形成を刺激した。純化Epと共に熱処理した粗製Epを加えるとBFU-E由来のコロニーが増加するが、熱処理した純化Epを加えても増加はみられなかった。

3. 巨核球系幹細胞に対する作用

血漿凝塊法では純化Epの添加によってマウス巨核球コロニー形成がみられたが、無血清の軟寒天単層法でみられなかった。

4. 純化Epの *in vivo* における作用

純化Ep注射によりマウスの末梢網赤血球、および体全体のCFU-EおよびBFU-Eの総数は増加した。顆粒球系幹細胞および巨核球系幹細胞の総数は増加しなかった。

考察

従来Epは顆粒球系幹細胞の分化を誘導するとされたが、そのような作用は夾雑物によるものと考えられる。純化EpはCFU-E, BFU-Eの分化増殖を *in vitro* および *in vivo* で促進する。純化Epに熱処理した純化Epを添加してもBFU-E由来コロニーの数の増加がみられないことから、純化Epにはバースト刺激活性はないかあっても僅かとする。Epは巨核球系幹細胞からの分化を促進するとされたが、無血清では純化Epを添加しても巨核球コロニーの形成が見られないのでEpにはそのような作用がないと考えられる。血漿凝塊法では純化Ep添加で巨核球コロニー形成がみられるので、血漿中の分化促進因子の作用をEpが増強していると考えられる。

結論

1. Epは赤血球系幹細胞の分化、増殖に特異的に作用し従来いわれていた他の幹細胞に対する作用は夾雑物による可能性が大きい。

2. Epは巨核球の成熟を促す可能性がある。

論文審査の要旨

本論文は、純化されたエリスロポエチン (EP) が赤血球系幹細胞 (CFU-E および BFU-E) に作用し、粗製 Ep とは異なってバースト形成促進因子 (BPA) を含まないことを明らかにした。また無血清の培養系で巨核球系幹細胞を培養し、Ep は巨核球系幹細胞の形成を刺激せず、血清中の分化促進因子の作用を Ep が増強していることを明らかにしたもので、学術上価値ある論文と認める。

主論文公表誌

ヒトおよびマウス血液幹細胞に与えるエリスロポエチンの影響について

東京女子医科大学雑誌 第55巻 第9号
866~876頁 (昭和60年9月25日発行)

副論文公表誌

- 1) 再生不良性貧血の治療
臨床と研究 60 (9) 167~170 (1983)
- 2) 石綿肺に合併した多発性骨髄腫の1例
臨床血液 24 (10) 1398~1402 (1983)
- 3) 急性骨髄性白血病患者の白血病性コロニー形成細胞に関する研究
医学のあゆみ 118 (11) 811~813 (1981)
- 4) 急性白血病の寛解率および生存期間に影響する諸因子について
臨床血液 21 (2) 144~150 (1980)
- 5) 骨髄増殖異常症候群の経過中に赤芽球癆様の病態を呈し末梢単核球の CFU-E に対する抑制を認めた2例
特発性造血障害調査研究班, 昭和57年度研究業績報告書 99~101 (1983)
- 6) 骨髄増殖異常症候群に合併した赤芽球癆に免疫抑制剤が有効であった1例
臨床血液 25 (9) 1458~1461 (1984)