

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 渋谷和憲

渋谷和憲氏は血液細胞の1つである血小板の産生とトロンボポエチン (Thrombopoietin : TPO) の *in vivo* (生体内) 系における効果を明らかにする研究を行った。その為、TPO の N 末端側ドメインをポリエチレングリコールで化学修飾した PEG-rHuMGDF を TPO として使用した。そして放射線療法又は自己免疫疾患による血小板減少モデルマウス、あるいは白血病モデルマウスなどに TPO を投与してその効果を検討し、TPO の *in vivo* 活性について考察した。

まず放射線照射による骨髄抑制モデルにおける TPO の単回投与の効果について研究を行った。骨髄抑制モデルマウスに対し TPO を放射線照射の 1 時間後に単回投与すると、用量依存的に血小板減少が軽減され、その回復期間の短縮効果が示された。同時に、白血球減少および貧血も改善された。また、TPO の投与で十分な血小板減少の改善効果を得るためには骨髄抑制処置後速やかに投与を開始する必要があることが判明した。さらに、このモデルにおいて TPO と別の造血因子である G-CSF とその効果を比較したところ、非常に高い量の G-CSF 単回投与よりも TPO の方が血球数の回復に効果的であった。TPO の血球回復に対する顕著な効果を検討するためその血中半減期を調べたところ、G-CSF と比べて非常に長いということが明らかとなった。

次に、18 週齢以降になると抗血小板自己抗体が産生し血小板減少が惹起され、ヒトの特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) によく似た症状を呈する自己疾患モデルマウスを用いて、ITP に対する TPO の効果について検討した。その結果、血小板減少状態にあるマウスに対し、TPO の投与は用量依存的に血小板減少を改善した。同時に、巨核球系造血が亢進していることを示す、新しく産生された血小板である網血小板数の増加や、脾臓および骨髄における CFU-Mk や巨核球数の増加も観察された。血小板減少状態のモデルマウスに対して脾臓摘出を施行しても無効であったマウスに対し TPO を投与したところ、著明な血小板減少の改善効果が示された。

更に、TPO のレセプター (c-Mpl) を発現しているマウス白血病細胞をマウスに移植して白血病モデルを作製し、PEG-rHuMGDF の効果を検討した。その結果、TPO 投与群では白血球増加の抑制および血小板数の増加、さらに脾臓や肝臓の肥大の抑制効果が見られた。また、TPO 投与群では脾臓中の白血病細胞の数が減少すると同時に、白血病コロニー形成細胞の割合が減少し、その白血病細胞を別のマウスに再移植したときの生存期間は延長した。すなわち、TPO は *in vivo* においてマウス白血病細胞に対し質的な変化を引き起こし、白血病悪性度 (Leukemogenicity) を減少した。

このように、渋谷氏は血小板減少または血液疾患モデルを用いて TPO の *in vivo* における効果を明らかにした。

したがって、本審査委員会は博士 (学術) の学位を授与するにふさわしいものと認定する。