

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 加 藤 裕 子

本研究は体外において造血幹細胞の自己複製を誘導することが報告されているサイトカイン、TPO の下流で活性化される転写因子 STAT5 に着目し、恒常的に二量体化する活性型 STAT5 変異体を高度に純化した造血幹細胞 CD34<sup>+</sup>KSL 細胞に、レトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入することにより、造血幹細胞の体外増幅を試みるとともに、マウス白血病モデルの作製を通して白血病における STAT5 の機能解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. 造血幹細胞の体外培養における STAT5 の効果を検討するために、活性型 STAT5 変異体を過剰発現させた造血幹細胞を、7 日間液体培養後コロニーアッセイを行った。その結果、活性型 STAT5 発現細胞では、培養前の造血幹細胞を比較して、多系統の細胞種からなるコロニーを形成する細胞が著明に増加することが示された。以上より、STAT5 の活性化は体外培養において多能性前駆細胞を増幅することが明らかとなった。
3. STAT の活性化により体外培養においても造血幹細胞が維持されるかを検討するために、活性型 STAT5 を造血幹細胞に遺伝子導入し、液体培養後、致死量放射線照射したマウスに骨髄移植を行った。その結果、活性型 STAT5 移植マウスでは、GFP コントロールと比較して有意に高いキメリズムが認められ、活性型 STAT5 発現細胞中には造血幹細胞が維持されることが確認された。以上より、STAT5 の活性化は *ex vivo* における造血幹細胞の自己複製を促進することを明らかにした。

4. 体内における持続的な STAT5 の活性化は、移植マウスに致死性の骨髄増殖性疾患 (MPD) を誘発することが示された。そこで、MPD 発症における STAT5 の機能を解析するために、自己複製能を持たない多能性前駆細胞 (CD34<sup>+</sup>KSL 細胞) に活性型 STAT5 を遺伝子導入し、骨髄移植を行った。活性型 STAT5 を発現させた多能性前駆細胞は、移植マウスにおける骨髄再建には全く寄与せず MPD を誘発しなかった。以上より、MPD 病態の確立には STAT5 が造血幹細胞レベルで恒常的に活性化することが必須であり、STAT5 の活性化だけでは前駆細胞に自己複製能を付与することはできないことを証明した。以上より、ヒト MPD 症例の多くで観察される STAT5 の恒常的な活性化は、造血幹細胞の自己複製能を増強するという局面で、白血病幹細胞システムの確立・維持に寄与していることを示唆した。

以上、本論文は STAT5 が正常造血幹細胞および白血病幹細胞においてその自己複製制御分子として機能することを明らかにし、STAT5 の活性化化合物は造血幹細胞の体外増幅に、その阻害化合物は白血病の治療へと応用し得る可能性を示唆した。本研究は造血幹細胞の自己複製制御の分子機構の解明に重要な貢献をなすとともに、根本的な白血病の治療法を検討する上で有用な分子基盤を提供するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。