

## 審査の結果の要旨

氏名 Aleksandra Rizo-Crcareva

アレクサンドラ リゾ-ツルツアレバ

本研究は、造血幹細胞における遺伝子の機能を解析する手段として、造血幹細胞を体外で増幅する技術に立脚したレトロウイルス導入法開発を目的とし、線維芽細胞成長因子 (FGF-1) を用いた培養による造血幹細胞へのレトロウイルス導入の方法論確立をめざしたもので、下記の結果を得ている

1. 造血幹細胞にあたる長期造血再構築細胞 (CRU, competitive repopulation unit) は 1 匹のマウス骨髄  $2.5 \times 10^7$  細胞あたり 600 個であった。3 週間の FGF-1 培養により全細胞数は  $5.2 \times 10^7$  個に増えたに過ぎないが、このうち CRU は 9,300 個すなわち 15.3 倍に増幅された。
2. FGF-1 培養に他の既存の造血幹細胞関連サイトカインを加えても、効率には明らかな影響を与えなかった。
3. 培養後の全細胞にレトロウイルスを感染させ導入細胞の分離操作を行ったところ、 $1.5 \times 10^7$  個のレトロウイルス導入細胞が回収され、このうち 4,200 個が CRU であった。これらの細胞は、放射線照射したレシピエントマウス 150 匹に移植可能 (救援細胞なしでレシピエントマウスが 100% 生存し、12 週間後に 50% 以上のキメラ率を得る) であった。

以上、3 週間の培養後にレトロウイルスを感染させることにより、極めて効率よい造血幹細胞に対するレトロウイルス遺伝子導入が可能であることを示した。これは、造血幹細胞への遺伝子導入法に変革をもたらし得る成果であると言える。よって、FGF-1 で培養したマウス骨髄細胞は、造血幹細胞へのレトロウイルス導入の標的細胞として極めてよいソースであることが示され

た。この方法で造血幹細胞への遺伝子導入を図ることで、造血幹細胞における種々の遺伝子の機能、さらに造血幹細胞の自己複製や分化の機構の解明に貢献できるものと期待されるものであり、本研究は学位の授与に値するものであると考えられる。