

審査の結果の要旨

氏名 菅野 安喜

本研究は造血細胞学を研究する上で重要な役割を担っている造血幹細胞表面上の新規表面マーカーを明らかにしたものであり、マウスの胎児期造血器官から成体期骨髄までの造血細胞において下記の結果を得ている。

1. 胎児期の主要な造血器官での JAM-A の発現を検討した結果、胎生 11.5 日の AGM、胎児肝臓の造血幹細胞分画 (c-Kit⁺CD34⁺二重陽性細胞集団) および胎生 14.5 日以降の胎児肝臓と成体骨髄 (8-12 週齢) の造血幹細胞分画 (KSL) において JAM-A の高い発現が示された。また、骨髄において幼児期 (1 週齢) から老齢 (36 週齢～40 週齢) へと週齢を重ねてもその傾向が維持されていることが示された。
2. 抗 JAM-A 抗体を用い造血幹/未分化細胞を prospective に選別出来るかを検討した結果、形態学的に幼弱な細胞が JAM-A 陽性細胞群に高頻度に存在することが示された。
3. 胎生 11.5 日、14.5 日、16.5 日、18.5 日の胎児肝臓の造血幹細胞分画をコロニーアッセイ法にて調べた結果、JAM-A 陽性細胞群が JAM-A 陰性細胞群に比べて、胎児肝臓のどの時期においても未分化細胞集団を prospective に分離出来ることが示された。成体骨髄細胞 (8-12 週齢) において同様の検討を行った結果、胎児肝臓と同様に JAM-A 陽性細胞群が未分化細胞集団を prospective に分離出来ることが示された。
4. 骨髄移植による造血幹細胞の解析を行った結果、JAM-A 陽性 KSL 細胞 100 個を移植したマウスの 9 匹中 7 匹、同 300 個を移植したマウスの 4 匹中全例に造血幹細胞の生着が示された。JAM-A 陰性 KSL 細胞を 100 個から 1000 個まで移植したマウスでは造血幹細胞の生着は示されなかった。この結果から造血幹細胞は JAM-A を発現している事が示された。

5. 造血幹細胞の存在頻度を limiting dilution assay 法にて検討した結果、KSL 細胞群の約 109 細胞に 1 細胞、JAM-A 陽性 KSL 細胞群の約 65 細胞に 1 細胞が造血幹細胞である事が示された。この結果から、KSL 細胞にさらに JAM-A 抗体の選別を加える事で、造血幹細胞が約 1.7 倍に濃縮出来ることが示された。

以上、本論文はマウス胎児期から成体期における主要な造血器官である AGM、胎児肝臓、骨髄のいずれの段階の造血幹細胞分画においても JAM-A が強い発現をしていることを明らかにした。また、成体骨髄の造血幹細胞は JAM-A を発現していることを明らかにした。本研究は JAM-A が造血幹細胞の新規の表面抗原マーカーであることを示し、今後の造血幹細胞学における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。