

審査結果の要旨

氏名 篠原 明仁

本研究は、造血細胞分化への活性酸素の関与について明らかにすることを目的とした。マウス骨髄細胞の各造血前駆細胞での細胞内活性酸素の濃度を測定すると同時に、液体培地及び半固形培地で活性酸素を増減させ血球の分化傾向の変化を観察し、以下の結果を得た。

1. マウス骨髄細胞の造血幹細胞（KSL 細胞）及び各造血前駆細胞（CMP、GMP、MEP）の細胞内活性酸素濃度を、H2-DCFDA 染色／flow cytometry 法にて解析し巨核球及・赤血球の前駆細胞である MEP の細胞内活性酸素濃度が低く制御されていることを示し、逆に顆粒球・単球の前駆細胞である GMP では細胞内活性酸素濃度が高く制御されていることを示した。またその原因として MEP において活性酸素を上昇させる *NOX2* の発現が低下していることを qRT-PCR 法により示した。
2. マウス造血細胞の液体培地による培養・分化系で活性酸素の負荷により MEP への分化が阻害されることを示し、逆に活性酸素の除去により MEP への分化が促進されることを示した。
3. マウス造血細胞の半固形培地による培養・分化系で活性酸素の負荷により MEP への分化を反映する巨核球・赤芽球系コロニーの形成が阻害されることを示し、逆に活性酸素の除去によりこれらのコロニーの形成が促進されることを示した。
4. マウス造血細胞の液体培地による培養・分化系、細胞内活性酸素濃度の低い CMP は巨核球・赤芽球系コロニーの形成能が高く、逆に細胞内活性酸素濃度の高い CMP は巨核球・赤芽球系コロニーの形成能を失いつつあることを示した。
5. 活性酸素を負荷して培養した MEP では *PU.1* の発現が上昇し *GATA1* の発現が低下していることを qRT-PCR 法にて示し、造血前駆細胞の分化を活性酸素とこれらの遺伝子が制御している可能性を示した。

以上、本論文はマウス造血システムにおける造血前駆細胞の分化に活性酸素が重要な役割を果たすことを明らかにした。造血前駆細胞の分化への活性酸素の関与はこれまでに報告がなく、造血細胞分化制御システムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。