

# 論文審査の結果の要旨

氏名 西田 知恵美

金属要求性蛋白分解酵素の一群である可溶型マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP)、中でも MMP-9 は組織幹細胞の分化増殖また末梢組織の再生に重要な役割を担っている。さらに MMP の活性化が骨髄中の Kit-ligand(stem cell factor)の細胞外ドメイン分泌(プロセッシング)を誘導し、骨髄組織幹細胞及びその前駆細胞の分化増殖あるいはその再生を促進することが明らかとなっている。MMP は生体内で潜在酵素 Pro-MMP から血液線維素溶解系因子プラスミンや他の MMP により段階的かつ相補的に活性化されることが報告されている。特に、血管新生過程において血管内皮などに発現が増強することが知られる膜型 MMP である MMP-14(MT1-MMP)は、MMP-2 や MMP-9 等、他の各種 MMP の活性制御因子として、MMP 活性化カスケードの上位から機能していることが示唆されている。現在までに、多くの可溶型 MMP 遺伝子欠損マウスが作製、解析されているが、これらのマウスの発現型では胎生致死あるいは明らかな発育障害、臓器障害を有するものは比較的少ない。一方、MT1-MMP 遺伝子欠損(MT1-MMP<sup>-/-</sup>)マウスの生体内においては骨髄組織での未分化細胞の相対的増加、及び末梢組織での成熟細胞の相対的減少が明らかとなっている。他の研究グループから MT1-MMP<sup>-/-</sup>マウスでは骨組織の形成不全が報告されていることから、骨髄内の微小環境の異常により、造血機能障害を呈している可能性が示唆された。本論文では、MT1-MMP の生体内造血における機能の解明、各種プロテアーゼ活性と造血系細胞の分化成熟機構との相互作用の詳細を明らかにすることを目的として研究が行われた。

本論文は 2 章からなり、第 1 章は MT1-MMP 遺伝子欠損マウスにおける造血不全について、また第 2 章は MT1-MMP 欠損に起因する各種造血因子発現低下メカニズムに関して述べられている。

第1章では MT1-MMP<sup>-/-</sup>マウスの造血について解析している。MT1-MMP<sup>-/-</sup>マウスは野生型と比較して、血球三系統や骨髄中の造血前駆細胞が有意に減少していたのに対し、造血幹細胞の頻度には差は見られなかった。また MT1-MMP<sup>-/-</sup>マウスでは各種造血因子の分泌および発現が減少していることが明らかにされたことから、骨髄において造血細胞の分化障害が示唆された。

第2章では MT1-MMP が低酸素応答性因子 HIF-1 の活性阻害物質である FIH-1(factor inhibiting HIF-1)を介して造血因子調節を行うメカニズムについて解析されている。造血因子の主な供給細胞であるストローマ細胞株を精査したところ、MT1-MMP 欠損株では細胞内に遊離する FIH-1 が増加すること、またこれに伴って各種造血因子遺伝子発現量が低下することが明らかにされた。さらに、MT1-MMP および FIH-1 遺伝子発現調節により、各種造血因子の発現が変動することが示された。

以上より、本論文で、MT1-MMP<sup>-/-</sup>マウスは造血因子およびケモカインの発現異常により造血細胞の分化増殖が抑制されていること、また MT1-MMP 欠損による造血因子やケモカイン遺伝子発現異常は、FIH-1 が細胞内へ遊離する結果 HIF-1 活性が阻害されることに起因していることが示された。さらに、MT1-MMP は骨髄中の造血系細胞の分化成熟、また他種 MMP の活性制御との関連から、骨髄由来細胞の末梢組織への移動に関与する因子であることが示唆された。本論文は MT1-MMP の骨髄造血、細胞分化及び細胞動員制御因子としての重要性を示唆したものであり、これにより生体内造血機構の新たな一面が明らかとなった。

なお、本論文は楠畑かおり、田代良彦、Ismael Gritli、佐藤亜紀、小泉摩季子、守田陽平、長野真、坂本毅治、越川直彦、清木元治、中内啓光、Beate Heissig、服部浩一との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(生命科学)の学位を授与できると認める。

以上 1726 字