

氏名	久保西四郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3593 号
学位授与の日付	平成20年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Rapid hematopoietic progenitor mobilization by sulfated colominic acid (硫酸化コロミン酸による造血前駆細胞の末梢血への急速な動員)
--------	--

論文審査委員	教授 吉野 正 教授 西堀 正洋 准教授 大橋俊孝
--------	---------------------------

学位論文内容の要旨

造血前駆細胞(hematopoietic progenitor cell ; HPC)は顆粒球コロニー増殖刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor; G-CSF)により骨髄から末梢血へ動員される。今回我々は硫酸化コロミン酸(sulfated colominic acid; SCA)による HPC の急速な動員を確認し、そのメカニズムについて検討した。まず、マウスに SCA を投与したところ、投与後 30 分をピークとして HPC の急速な動員を認めた。G-CSF による動員には CD26 が必要であることが知られているが、CD26 阻害剤や CD26 欠損マウスを用いた検討により、SCA による動員には CD26 は必要でないことが分かった。HPC 細胞株やマウス骨髄中 HPC のケモカイン CXCL12(stromal cell-derived factor-1 ; SDF-1)に対する遊走が SCA により増強されたが、これは SDF-1 の存在化でのケモカインレセプター CXCR4 の内在化が SCA によって阻害されたためであることが明らかとなった。SCA は L-セレクチンと結合しなかったため、この作用が L-セレクチンを介した刺激によるものでないことが明らかとなった。また、SCA の投与により血清中の SDF-1 濃度が約 5 倍に上昇しており、このことも動員のメカニズムのひとつであることが示唆された。G-CSF2 日間に SCA を追加することによって G-CSF を 4 日間投与した場合と同量の前駆細胞のみならず造血幹細胞も動員されることが 6 ヶ月にわたる競合的造血細胞移植実験で示され、ドナーの負担を軽減させるべく臨床応用が期待される。

論文審査結果の要旨

本研究は硫酸化コロミン酸 (sulfate colominic acid: SCA) による造血前駆細胞 (hematopoietic progenitor cell: HPC) の骨髄から末梢血への誘導作用について検討した研究である。SCA をマウスに投与することにより投与後 30 分をピークとして HPC の急速な動員が認められた。SCA による動員には CD26 は必要ないことが判明した。HPC 細胞株やマウス骨髄 HPC の CXCL12 に対する遊走が SCA により増強したが、これは CXCR4 の内在化が SCA により阻害されたためであることが明らかとなった。SCA は L セレクチンには結合せず、L セレクチンを介したものではないことも見出した。G-CSF2 日間に SCA を追加することにより G-CSF4 日間投与に匹敵する HPC 増員され、造血幹細胞も動員されるので臨床応用の可能性を示唆される結果が得られた。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、SCA による HPC 動員について重要な知見を得たものと評価される。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。