

【76】

氏名(本籍)	こ	だま	ひろ	あき	
	小	玉	博	明	(山形県)
学位の種類	理	学	博	士	
学位記番号	博	乙	第	129	号
学位授与年月日	昭	和	58	年	3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当				
審査研究科	生物科学研究科				
学位論文題目	In Vitro Studies on the Hemopoietic Microenvironment (造血微細環境に関するin vitroの研究)				
主査	筑波大学教授	理学博士	渡	邊	良雄
副査	筑波大学教授	理学博士	石	坂	昭三
副査	筑波大学教授	理学博士	江	原	有信
副査	筑波大学教授	理学博士	岡	田	益吉

論 文 の 要 旨

血液幹細胞の増殖および各種血液への分化に関する研究は発生学、血液学や腫瘍・免疫・放射線障害などの医学の分野に於ける重要課題の一つである。1977年にDexterらは、骨髄の長期培養法を確立させ、血液幹細胞の増殖と各種血液への分化を試験管内で数ヶ月持続させることに成功し、血液の分化は局所的な造血微細環境に依存していることを示唆した。しかし、その環境の実体は不明であった。

著者は血液幹細胞の増殖・分化機構を解析する第一歩として、その増殖・分化に必要な造血微細環境の実体を明らかにするため、種々の検討を試み、以下の成果を得た。

- (1) 血液幹細胞の増殖・分化には骨髄間質に由来する細胞層の形成が造血環境形成に関連すると考え、マウス骨髄間質からの細胞クローンを単離した。中でも、新生仔頭蓋冠から単離したクローン、MC3T 3-G 2/PA6, は、この細胞単独で血液幹細胞の増殖と分化を促進しうることが判った。調べた限りの他の細胞株にはこの機能は認められなかった。
- (2) MC3T 3-G 2/PA6細胞は線維芽細胞様形態をしているが、それ自身の増殖停止期に脂肪細胞に分化するので前脂肪細胞株といえ、この分化に及ぼすglucocorticoidやinsulinの効果から、骨髄組織由来の細胞株であることが証明された。
- (3) MC3T 3-G 2/PA6細胞の脂肪細胞への分化と血液幹細胞の増殖・分化促進能の関係を調べたところ、脂肪細胞への分化以前の段階のものに強い促進能がみられた。

- (4) MC3T3-G2/PA6細胞と血液幹細胞との相互作用は、両細胞の接触度を变化させた培養実験から、ごく短距離でしか起らないことが判った。また、MC3T3-G2/PA6細胞の培養液や細胞成分には促進能がないことから、細胞接着が相互作用に必要であると考えられた。
- (5) 血液幹細胞がMC3T3-G2/PA6細胞層に接着して増殖するか否かを直接調べたところ、少なくとも75%以上が接着状態で時間と共に指数関数的に増加し、一方、MC3T3-G2/PA6細胞層のない条件では幹細胞は全て浮遊性で全く増殖が起らず半減期18時間で減少した。
- (6) 血液幹細胞とMC3T3-G2/PA6細胞の相互作用を電顕で観察すると、血球は数層からなるMC3T3-G2/PA6細胞層の間に多数認められ、幼若なものをはさんでより成熟した血球が分布し、全ての細胞間にはjunctionが形成されていた。

以上の結果から、著者が単離したMC3T3-G2/PA6前脂肪細胞株は血液幹細胞の増殖・分化を促進する特異的な能力を持ち、その効果は密接な細胞間接触によってのみ伝えられることがはじめて明らかになった。

## 審 査 の 要 旨

血液幹細胞から各種血球への分化を、in vitroで行ったDexterら(1977)の成果は、この分野では画期的なものであった。しかし、この培養系には骨髓に含まれる各種細胞種が存在し、極めて複雑な系で解析が困難であった。著者は血液幹細胞の増殖・分化を促進しうる細胞クローンを調査し、MC3T3-G2/PA6と称する骨髓由来の前脂肪細胞クローンが単独で幹細胞の増殖・分化をもたらす特異的なクローンであることをみいだした。さらに、このクローンと幹細胞との相互作用の様式を種々の方向から調査し、増殖・分化促進効果は密接な細胞間接触によってのみ伝えられることを示し、今まで不明であった造血微細環境の実体を明らかにした。著者の業績は、血液幹細胞の増殖・分化機構やその調節機構を更に明らかにするための有用な実験系を開拓したものであり、この分野の将来の発展に大きな貢献をもたらすものとして高く評価される。

よって、著者は理学博士の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。