【254】

氏名（本籍）	伊藤孝美（茨城県）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	博甲第 2962 号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Granulocyte colony-stimulating factor（G-CSF）とThrombopoietin（TPO）による造血幹細胞動員時におけるマウスのMacrophage inflammatory protein-2（MIP-2）の経時的変化

主　査	筑波大学教授	医学博士	中内啓光
副　査	筑波大学教授	医学博士	大塚盛男
副　査	筑波大学助教授	博士（医学）	渋谷　彰
副　査	筑波大学助教授	医学博士	寺田　康

論文の内容の要旨

（目的）

現在，造血幹細胞移植における末梢血への造血幹細胞を動員には顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を用いるのが一般的である。さらに有効な動員法の開発を目指して，TPOとG-CSFとの併用を詳細に検討した。また，動員の際に重要な役割を果たしていると考えられているヒトIL-8に関して，マウスで同様の働きを有すると想定されているものにMIP-2がある。マウスにおける動員時のMIP-2の経時的変化や，G-CSF単独投与とTPOと併用した場合での違いについてを検討した。

（対象と方法）

7～8週令のマウスに，第1日目にCyclophophamideを投与し，3日目よりG-CSF単独ないしG-CSFとTPOの併用投与を1日1回，連続5日間行った。各日々毎に血球数の算定，末梢血造血幹細胞の培養（コロニーアッセイ），血清MIP-2の測定を行った。

（結果）

血算については，単独投与群では白血球数，血小板数とも1峰性の経過がみられ，併用投与群では2峰性のパターンがみられた。コロニーアッセイについては，単独投与群では7日目以降CFU-GM，CFU-Mgkが増加し始め8～9日目にピークが認められた。併用投与群の方はCFU-GM，CFU-Mgkが6日目より9日目まで増加した状態が続いた後，一旦減少してから12～13日目にやや小さな増加が認められた。MIP-2は単独投与群では5日目に，併用投与群では6日目と11日目にサージ様の増加が認められた。

（考察）

今回の実験結果で少量のTPOとG-CSFの併用投与により幹細胞の動員が認められたことから，併用投与の相乗効果が確認された。G-CSF単独投与による副作用がTPOとの併用療法により避けられる可能性が高いと考えられた。また，サイトカインによる造血幹細胞の動員に先行してMIP-2のサージ現象が観察されたことから，ヒトにおけるIL-8と同様，マウスにおいてはMIP-2がサイトカインによる造血幹細胞の動員に関与していることが示唆

された。

（結論）

G-CSFとTPOの併用は造血幹細胞の末梢への動員に相乗効果をもたらすことを明らかにした。また，サイトカインによる末梢への造血幹細胞の動員にはMIP-2が関与していることが確認された。これらの結果は造血幹細胞の末梢血への動員の機構を明らかにし，臨床応用を進めるうえで重要な知見を提供すると考えられる。

審査の結果の要旨

（批評）

骨髄穿刺の危険性を回避し，骨髄移植を安全かつ効率的に行う方法として末梢血幹細胞移植が開発され，積極的に行われている。本研究はドナー造血幹細胞を末梢血中に動員する際にG-CSFとTPOの併用が相乗作用を発揮することを明らかにし，それぞれの投与量を減らすことが可能であることを示した。また，マウスの実験からG-CSFによる造血幹細胞の動員の際にMIP-2のサージが先行することを発見し，G-CSF投与による造血幹細胞の末梢血への動員にMIP-2が関与していることをはじめて明らかにした。サイトカインによる造血幹細胞の末梢血動員のメカニズムを解明するうえで，重要な知見を提供する研究である。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。