

氏名(本籍)	中村幸夫(長野県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1,192号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	A truncated erythropoietin receptor that fails to prevent programmed cell death of erythroid cells (赤血球前駆細胞のプログラム死を阻止できない細胞内領域欠損型エリスロポエチン受容体)
主査	筑波大学教授 医学博士 岡野栄之
副査	筑波大学教授 医学博士 林崎良英
副査	筑波大学教授 理学博士 坂内四郎
副査	筑波大学教授 医学博士 三輪正直
副査	筑波大学教授 医学博士 山本雅之

## 論文の要旨

### (目的)

赤血球の分化増殖にとって最も重要なサイトカインのひとつにエリスロポエチン(EPO)がある。ヒトの赤血球産生調節機構におけるEPO/EPO受容体(EPOR)系の役割を解析することを目的に、ヒトEPOR-cDNAの単離を試み、機能解析を行った。

### (実験・結果)

(1)ヒトEPOR-cDNAを単離するため、マウスEPOR-cDNAをプローブとして、ヒト巨核球系細胞株由来cDNAライブラリーをスクリーニングした。その結果、既にマウスで報告されていたいわゆる全長型EPOR(EPOR-F)以外に、mRNAの選択的スプライシング機構によって発現している変異型受容体が存在することを見出した。正常成人骨髄の解析の結果、変異型受容体はEPOR-Fと同等かそれ以上に発現しており、そのほとんどは細胞内領域の大半を欠損する細胞内領域欠損型EPOR(EPOR-T)であった。

(2)全能性血液幹細胞および赤血球系細胞のそれぞれに特異的に発現している細胞表面分子に対するモノクローナル抗体を用いて骨髄細胞を分離回収して解析した結果EPOR-Tは幼若な赤芽球群でことにたくさん発現しており、赤芽球分化に伴ってEPOR-F優位に変化していくという現象を認めた。

(3)マウス由来の細胞株Ba/F3はインターフェロン-3(IL-3)依存性の細胞株で、IL-3の非存在下ではアポトーシスによって死ぬ細胞である。この細胞にEPOR-Fを発現させるとIL-3非存在下でもEPOによって生存増殖することが可能になる。EPOR-T発現細胞はEPO依存性増殖活性を示したが、EPOR-F発現細胞に比べて明らかにアポトーシスを起こし易い傾向を認めた。

### (考察)

上記の結果より、EPOR-Tの細胞内領域には増殖シグナル伝達能は存在するが、アポトーシス抑制シグナル伝達能が存在しないものと考えた。しかし、その後の解析の結果からEPOR-T発現細胞にはEPOR-Fが共発現し

ていたことが判明したため再検討した結果、EPOR-Tは増殖シグナル伝達能も有しておらず、EPOR-Fと共存した際にはEPOR-Fによって伝達される増殖シグナル、アポトーシス抑制シグナルの両方に対してドミナントネガティブに作用するものであることが分かった。この結果はEPOR-Tが生理的な赤芽球においてもEPOR-Fを介して伝達される増殖やアポトーシス抑制シグナルに対してドミナントネガティブに作用する分子であることを強く示唆する。また、EPO/EPOR系における増殖シグナル調節因子としてのEPOR-Tの存在はmRNAの選択的スプライシングの生理学的重要性を強く示唆する一例と考えられた。

## 審 査 の 要 旨

本研究では、赤血球産生調節機構に必須のサイトカイであるエリスロポエチン (EPO) のシグナル伝達機構を、その受容体であるEPO受容体 (EPOR) の構造解析を通して検討したものである。まず、EPOR遺伝子の選択的スプライシングによって形成される新しい型である細胞内領域欠損型EPOR (EPOR-T) を世界で初めて同定した。EPOR-Tの発現を生理的なヒト骨髄細胞において検討し、EPOR-Tがことに幼若な赤血球系細胞で大量に発現していることを示した。EPOR-Tの機能解析は全長型EPOR (EPOR-F) を発現することでEPO依存性を獲得するマウス細胞株で行っている。EPOR-T自身には増殖シグナル伝達能はなく、EPOR-Fと共存した際にEPOR-Fによって伝達される増殖シグナル、アポトーシス抑制シグナルの両方に対してドミナントネガティブに作用するものであることが示された。生理的条件下では多くの幼若な赤芽球がアポトーシスによって死んでいるが、これは急性貧血の際にいち早く貧血を改善するために生体に備わった防御機構であることが知られており、EPOR-Tの発現はこのような機構を構築するためにきわめて重要な役割を果たしている可能性を示唆している点が、評価できる。

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。