

氏名	浅田 騰
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 4830 号
学位授与の日付	平成 25 年 9 月 30 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	Matrix-Embedded Osteocytes Regulate Mobilization of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells (骨基質に埋もれた骨細胞が造血幹/前駆細胞の動員を制御している)
論文審査委員	教授 尾崎 敏文 教授 吉野 正 准教授 片山 博志

#### 学位論文内容の要旨

造血幹/前駆細胞が骨髄内のニッチを離れ、末梢血中に動員されるメカニズムには多くの細胞が関与している。我々は、骨の主要構成細胞である骨細胞が造血幹/前駆細胞の動員を制御していることを示す。まず始めに、臨床現場で造血幹/前駆細胞を動員するために広く使用されている、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が骨細胞を抑制することを形態学的解析と遺伝子発現解析により示した。骨細胞が $\beta_2$ アドレナリン受容体を発現していることと、外科的に神経切除した骨においては、この抑制が消失していたことから、このG-CSFによる骨細胞の抑制は交感神経系シグナルによるものであることが考えられた。次に、遺伝子改変技術で骨細胞を特異的に生体内で除去したマウス、あるいは骨細胞ネットワークに障害があるマウスモデルでは、骨髄中の造血幹/前駆細胞の数は変化がないにも関わらず、G-CSFによる造血幹/前駆細胞の動員がほとんど起こらないことを確かめた。これらの結果より、骨髄と骨の境界部分にある造血幹細胞ニッチが骨の内部にある骨細胞により制御されており、骨組織が造血細胞の機能に重要な役割を働いていることが明らかとなった。

#### 論文審査結果の要旨

造血幹/前駆細胞が骨髄内のニッチを離れ、末梢血中に動員されるメカニズムには多くの細胞が関与している。本論文では、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が骨細胞を抑制することを形態学的解析と遺伝子発現解析により示した。骨細胞が $\beta_2$ アドレナリン受容体を発現していることと、外科的に神経切除した骨においては、この制御が消失していたことから、このG-CSFによる骨細胞の抑制は交感神経系シグナルによるものであることが考えられた。次に、遺伝子改変技術で骨細胞を特異的に生体内で除去したマウス、あるいは骨細胞ネットワークに障害があるマウスモデルでは、骨髄中の造血幹/前駆細胞の数は変化がないにも関わらず、G-CSFによる造血幹/前駆細胞の動員がほとんど起こらないことを確かめた。これらの結果により、骨髄と骨の境界部分にある造血幹細胞ニッチが骨の内部にある骨細胞により制御されており、骨組織が造血細胞の機能に重要な役割を働いていることが明らかとなった。

これは重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。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。