

審査の結果の要旨

氏名 水野 直彬

本研究は、造血幹細胞移植により造血系がヒト化された異種動物を用いて、ヒトへ輸血可能な血液製剤を作成する事を目的に、小動物モデルを用いて新規の造血幹細胞移植前処置法、移植後純化・増幅法の有効性を検証したものであり、以下の結果を得ている。

1. CD45 遺伝子プロモーター下にジフテリア毒素受容体をノックインした系統が樹立された。
2. 上記系統において、ジフテリア毒素により有核血液細胞選択的細胞死が誘導される事が確認された。
3. 上記系統をレシピエントとし、薬剤誘導による有核血液細胞死を移植前処置とした同種造血幹細胞移植が成立する事が示された。
4. 上記系統において、移植片生着後に同様の有核血液細胞死を誘導する事で、ドナー型造血の純化・増幅が可能である事が示された。

以上、本論文は造血幹細胞移植レシピエント動物の遺伝子改変により、*Ptprc* 遺伝子プロモーター下に外来遺伝子を導入し、有核血液細胞選択的細胞死を薬剤によって誘導する事で、造血幹細胞移植前処置が達成しうる事、および移植片生着後にドナー型造血を純化・増幅可能な事を明らかにした。本研究は、レシピエント遺伝子改変による組織特異的細胞死誘導系の導入という、ヒト造血幹細胞移植を目的とした既存の手法と異なる視点から、広範な動物種に適応可能な新規造血幹細胞移植法を確立したものであり、ヒト化異種動物を用いた血液製剤作成に向けた基幹技術となりうる。同様の手法は造血器のみならず他臓器のヒト化に際しても適応可能であり、異種動物生体内でのヒト組織・臓器作成に新たな可能性を与える意味でも意義深く、学位の授与に値すると思われる。