

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	今 井 貴 彦
論文題目	Rap1 signal modulators control the maintenance of hematopoietic progenitors in bone marrow and adult long-term hematopoiesis (Rap1 シグナル調節因子は骨髄における造血前駆細胞の維持及び長期的造血を制御する)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>生後の長期的な造血は骨髄の造血幹細胞・前駆細胞 (Hematopoietic stem/progenitor cells, HSPC) によって維持されており、HSPC の自己複製と増殖・分化は骨髄微小環境 (ニッチ) において厳密に制御されている。近年、骨髄ニッチの細胞実体やそれに由来する制御因子の同定は大きく進展したが、それらの因子に対する HSPC の内因的な反応性調節機構に関しては不明の点が多い。本研究では、低分子量 G タンパク質 Rap1 シグナルが HSPC の機能に与える影響を検討した。ファルネシル化した RapGEF (GTP-GDP exchange factor) である活性化型 C3G (C3G-F) をマウス骨髄細胞に遺伝子導入して骨髄移植を行なったところ、C3G-F 発現 HSPC は対照 HSPC に比しレシピエント骨髄で経時的に減少、脾臓においては長期間維持されたものの、全体としての造血再構成能は全ての細胞系列において長期にわたり低下した。逆に、RapGAP (GTPase-activating protein) である Sipa-1 を遺伝子導入した HSPC は対照 HSPC より高率に骨髄で保持された。さらに、C3G-F 発現 HSPC は Stem cell factor (SCF) 刺激により対照 HSPC に比し増殖と分化応答の亢進を示し、Ba/F3 細胞株を用いた解析から C3G-F 発現による Rap1GTP レベルの増加により SCF による c-Kit レセプター活性化の著明な遷延と ERK や AKT などの下流シグナルの延長をもたらし、前駆細胞の枯渇に至ることが明らかとなった。以上の結果から、HSPC における Rap1 シグナルが SCF に対する c-Kit レセプターの応答感受性を調節することにより、その骨髄における維持と長期的造血を制御していることが強く示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

生後の長期的造血は骨髄の造血幹細胞・前駆細胞 (Hematopoietic stem and progenitor cells, HSPC) によって維持されており、その増殖・分化は骨髄微小環境の因子により厳密に制御されるが、これらの因子に対する HSPC 内因性の反応性調節機構は不明の点が多い。本研究では低分子量 G タンパク質 Rap1 の関与を明らかにするために、ファルネシル化した RapGEF (GTP-GDP exchange factor) である活性化型 C3G (C3G-F) を遺伝子導入したマウス骨髄細胞を移植し解析を行った。その結果、C3G-F 発現 HSPC は対照 HSPC に比しレシピエント骨髄で経時的に減少すること、脾臓においては維持されるものの、全体として造血再構成能が長期間低下することを明らかにした。また RapGAP (GTPase-activating protein) である Sipa-1 を遺伝子導入した HSPC は、対照 HSPC より高率に骨髄で保持されることも明らかにした。またそのメカニズムとして、C3G-F 発現による Rap1GTP の増加が、Stem cell factor (SCF) による c-Kit レセプター活性化 (リン酸化) の著明な延長と ERK や AKT などの下流シグナルの遷延化をもたらし、HSPC の増殖と分化の亢進の結果として再生能の枯渇に至ることが強く示唆された。以上の研究は、HSPC の制御因子に対する反応性調節機構の解明に貢献し、長期的造血や骨髄増殖性疾患の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、令和 1 年 7 月 4 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降