

氏 名	リク 陸	ビン 敏
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)	
学 位 記 番 号	医 博 第 2531 号	
学位授与の日付	平 成 14 年 11 月 25 日	
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当	
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 病 理 系 専 攻	
学 位 論 文 題 目	The common myelolymphoid progenitor : a key intermediate stage in hematopoiesis generating T and B cells (リンパ球共通前駆細胞：造血において T および B 細胞を作り出す重要な中間段階)	
論文調査委員	(主 査) 教 授 湊 長 博	教 授 生 田 宏 一 教 授 鈴 木 康 弘

論 文 内 容 の 要 旨

T細胞, B細胞, マクロファージ, 赤血球などすべての血液系細胞は, 造血幹細胞から作られる。これらの血液細胞が作られるメカニズムを明らかにするためには, 先ず造血のプロセスを明らかにする必要がある。従来は T 細胞系列, B 細胞系列および赤白血球系列は別々に研究されており, 造血プロセスは全く不明であったが, 1996年に個々の前駆細胞の T, B およびミエロイド (M) 系列への分化能を同時に解析できる multilineage progenitor (MLP) アッセイが確立されたことによって造血プロセスの全体像が明らかになってきた。すなわち, MLP アッセイを用いた研究によって, 多能前駆細胞 (p-Multi) と T, B 或いは M 系列に特異的な前駆細胞 (p-T, p-M および p-M) が検出されていた。他に M および T 系列への分化能を持つ前駆細胞 (p-MT) と M および B 系列への分化能を持つ前駆細胞 (p-MB) も検出され, T 細胞と B 細胞はそれぞれ独立にミエロイド系列とリンクして分化することが示されていた。しかし, ここで用いられた MLP アッセイでは赤血球系列への分化能を解析できないので, ミエロイド系列と赤血球系列の分岐点を知ることができなかった。たとえば p-MT, p-MB に赤血球系列への分化能が伴っているのか, また p-MT と p-MB の共通の前駆細胞は幹細胞そのものであるのか, それとも p-MTB という段階が存在するのかなどということが不明であった。

このような問題を明らかにするために, 申請者らは赤血球系列 (E) への分化能も含めて解析できる MLP<METB>アッセイを開発し, 胎仔マウス肝臓中の前駆細胞を解析した。MLP<METB>アッセイでは論理的に15種類の前駆細胞が検出できるが, 実際に検出できたのは p-METB, p-MTB, p-ME, p-MT, p-MB, p-M, p-E, p-T, p-B の9種類であった。特に重要な点は p-MTB の存在が明らかになったことである。従来の MLP アッセイでは造血幹細胞に相当する p-METB と p-MTB は区別できなかったのであるが, MLP<METB>アッセイによって始めて区別して検出することができた。他の種類たとえば p-TB, p-TE, p-BE などという段階は存在しないものと考えられた。上記の9種類うちのいくつかは, Lin⁻c-kit⁺ 細胞を細胞表面抗原を用いてさらに分画することによって異なる画分に分離できることが明らかとなり, このことによって MLP<METB>アッセイによる検出の信頼性が支持された。

以上の結果をまとめると, 幹細胞からの最初の系列分岐は p-ME と p-MTB 間で起こる, したがってリンパ球系列への最初のステップは赤血球系への分化能を失うことである。p-MT と p-MB はこの p-MTB から作られ, p-T と p-B への決定は, それぞれ p-MT, p-MB がミエロイド分化能を失うことによって起こるものと考えられた。また, T, B 系列のみを作る前駆細胞として一般に考えられていた commonlymphoid progenitor (CLP) という段階は存在せず, T, B 系列に共通の前駆細胞としては p-MTB という段階が存在することが明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

個々の前駆細胞の T, B リンパ球およびミエロイド (M) 細胞への分化能を解析できる multilineage progenitor (MLP) アッセイ法によって, T, B 系列への分化決定はそれぞれミエロイド系列と T 系列に共通の前駆細胞 (p-MT) およびミエ

ロイド系列と B 系列に共通の前駆細胞 (p-MB) という段階を経由して進行することが、申請者が所属する研究室で明らかにされていた。しかし、p-MT と p-MB は造血幹細胞から直接作られるのが、それともこれらに共通の未知の前駆細胞 p-MTB という段階を経由するのかは不明であった。本申請者は、赤血球 (E) 系列を含めて解析できる方法すなわち MLP<METB>アッセイ法を開発し、マウス胎仔肝臓中の個々の幹細胞／前駆細胞の分化能を解析した。この方法によって 9 種類の前駆細胞、すなわち p-METB, p-ME, p-MTB, p-MT, p-MB, p-M, p-E, p-T および p-B が検出されたが、そのうちの p-MTB, p-ME, p-METB の 3 種類は本研究によって初めて検出されたものである。p-MTB は赤血球への分化能を持っていないので幹細胞ではないこの p-MTB が p-MT と p-MB の直接の前駆細胞であると位置つけられた。すなわち、T, B 細胞系列はそれぞれがミエロイド系列と密接に関連しつつ分化することが示された。なお p-ME も古くから存在が予測されていたが、明確に検出されたのは本研究が初めてである。また p-METB は造血幹細胞そのものである。

以上の研究は T, B リンパ球分化の機構の解明に貢献し、免疫学および血液学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、平成14年10月3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。