



| | |
|--------------|--|
| Title | Hepatocyte Growth Factor is Constitutively Produced by Human Bone Marrow Stromal Cells and Indirectly Promotes Hematopoiesis |
| Author(s) | 高井, 建司 |
| Citation | 大阪大学, 1997, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/40035 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

| | |
|---------------|--|
| 氏 名 | 高 井 建 司 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 13029 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 9 年 3 月 25 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科内科系専攻 |
| 学 位 論 文 名 | Hepatocyte Growth Factor is Constitutively Produced by Human Bone Marrow Stromal Cells and Indirectly Promotes Hematopoiesis (肝細胞増殖因子の造血刺激作用の機序についての検討) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 岡田伸太郎 |
| | (副査) 教 授 中村 敏一 教 授 宮坂 昌之 |

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

肝細胞増殖因子 (HGF) は、多機能因子として知られているサイトカインである。HGF の作用として、細胞増殖、器官形成、運動促進などがあるが、マウスの造血幹細胞のコロニー形成を IL-3, SCF の存在下で促進させることができ報告されている。ヒトにおいても造血幹細胞に作用し、また、微小造血環境である骨髓ストローマ細胞より産生されている可能性があると考えて検討した。

【方法】

1. 健常人の骨髓細胞から骨髓ストローマ細胞を継代培養し、種々の因子添加後 HGF 産生を ELISA 法にて測定した。また、培養上清中 native HGF の確認を Western blotting と生物活性を用いて行った。
2. 骨髓細胞の単核球を用いて、メチルセルロース法に GM-CSF, エリスロポエチン存在下で colony assay を行い、また単核球から magnetic beads を用いて採取した CD34⁺ 細胞（純度>98%）を用いて同様に colony assay を行った。
3. c-MET/HGF-R の発現を骨髓細胞の単核球、CD34⁺ 細胞、ヒト骨髓ストローマ細胞に関して RT-PCR とフローサイトメトリーにて検討した。

【結果】

1. ヒト骨髓ストローマ細胞は、HGF を 2-3 ng/ml 産生している。ヘパリンと TPA にて産生促進、TGF-β とデキサメサゾンにて産生抑制される。また、Western blotting にてヒト骨髓ストローマ細胞の培養上清より 85Kd の native HGF と 28Kd の varient HGF を認めた。そして、ヒト骨髓ストローマ細胞の培養上清は、成熟ラット初代肝細胞の DNA 合成と MDCK (イヌ腎尿細管上皮) 細胞の細胞分散能という HGF の生物活性を有していた。

2. colony assay (メチルセルロース法) にて、HGF により骨髓単核球に対してエリスロポエチンと GM-CSF 存在下で CFU-GM と BFU-E コロニーの形成を促進したが、CD34⁺ 細胞では促進はみられなかった。

3. RT-PCR とフローサイトメトリーにてヒト骨髓ストローマ細胞に c-Met の発現を確認した。また骨髓単核球では CD34⁻CD14⁺CD15⁺ 細胞に c-Met 発現が見られたのに対して、CD34⁺ 細胞では発現がみられなかった。

【考按】

ヒト骨髓ストローマ細胞が、恒常的に産生しているサイトカインとして今回 HGF が明らかとなった。HGF は骨

髓ストローマ細胞や骨髄単核球中のマクロファージなどに働き、造血に重要なサイトカインの産生を誘導することにより血液幹細胞の増殖、分化を間接的に促していると考えられる。

論文審査の結果の要旨

著者らは、造血に於いて重要な役割を果たしている骨髓ストローマ細胞が、肝細胞増殖因子（HGF）を恒常的に産生していることを今回明らかとした。その内容は、骨髓ストローマ細胞における HGF の産生調節に働く因子と HGF の生物活性について検討している。造血幹細胞について HGF の receptor である c-MET の発現を確認し、HGF の血球系細胞の分化と増殖に対する作用を colony assay 法を用いて明らかしたことによって、正常造血の機構について新しい知見を示している。この内容は、学位の授与に値すると考えられる。