

Title	Polycomb Group Gene rae28 Is Required for Sustaining Activity of Hematopoietic Stem Cells
Author(s)	太田, 秀明
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47393
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	おお たく ひで あき 太 田 秀 明
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20765 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 1 月 18 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	<i>Polycomb</i> Group Gene <i>rae28</i> Is Required for Sustaining Activity of Hematopoietic Stem Cells (ポリコーム遺伝子群 <i>rae28</i> は造血幹細胞活性の維持に必要である)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 大 菌 恵 一 (副査) 教 授 仲 野 徹 教 授 金 倉 譲

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

ポリコーム遺伝子群 (Polycomb group genes : PcG) の遺伝子産物は核内複合体を形成し、染色体の高次構造の制御により遺伝子発現の維持を担っている。マウス *rae28* 遺伝子 (*mph1*) は、ショウジョウバエの PcG のひとつであるポリホメオティック遺伝子の相同遺伝子で、PcG 複合体 1 を構成し、Hox 遺伝子の発現を負に維持している。Hox 遺伝子は本来、発生過程における体軸 (前後軸) の形成に重要な働きを持っているが、造血においても大きく関わっている。ポリコーム遺伝子群のひとつである *rae28* 遺伝子の造血系における役割を明らかにするために、*rae28* 欠損マウスを作成し検討した。

[方法ならびに成績]

rae28 欠損マウスは重症の先天性心奇形により周産期致死であるため、胎仔肝における造血機能を検討した。血球コロニー形成能で評価できる造血前駆細胞は胎生が進むにつれ進行性に低下し、さらに未熟な造血前駆細胞を反映する day12CFU-S の低下もみられた。また、より造血幹細胞に近い前駆細胞の指標とされる long-term culture-initiating cell assay においても障害が認められた。このことは、致死量の放射線照射した同系マウスに移植して骨髄再建能をみる造血幹細胞のアッセイにおいても確認された。すなわち、限界希釈法を用いた競合的長期骨髄再建法によって判明する造血幹細胞数 competitive repopulating unit (CRU) は、*rae28* 遺伝子欠損マウスの胎仔肝において、野生型マウスに比べ 20 倍減少していた。さらに、造血幹細胞の自己複製能を、再移植による長期骨髄再建能で検討した結果、自己複製能が野生型の 1/15 に低下していることがわかった。

[総 括]

rae28 は造血維持すなわち造血幹細胞の機能に深く関与している。

論文審査の結果の要旨

本論文では、従来、個体発生の段階で体の前後軸の体節の制御作用を持つことが知られていたポリコム遺伝子群のひとつである、**rae28** 遺伝子による造血における役割について検討した。

まず、正常マウスでの **rae28** 遺伝子が、より未熟な造血幹細胞に発現していることを明らかにし、続いて **rae28** 欠損マウスを作成して造血系の解析をおこなった。**Rae28** 欠損マウスの造血組織においては、寒天培地の中での血球コロニーの形成能が減弱していることに加え、マウスへの造血幹細胞移植実験の解析により造血幹細胞数が減少していることが明らかにされた。さらに、造血幹細胞のマウス体内での増幅に著明な低下が認められた。したがって、**rae28** 遺伝子には造血幹細胞を維持、増幅する作用があるものと結論づけた。

造血幹細胞の維持、増幅のメカニズムを解明することは、造血幹細胞を体外で増幅することにもつながり、そのことは血液疾患医療に大きく貢献する可能性がある。

以上より、本論文は学位に価するものと考えらる。