

## 論文の内容の要旨

氏名：滝 雅 史

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：LPS 投与マウスにおけるストローマ細胞を介した顆粒球および B 細胞造血の調節機構の検討

【背景】骨髄、脾臓などの造血組織における造血現象は、ストローマ細胞と呼ばれる間葉系細胞等より構成される造血微小環境により制御されている。ところで感染、炎症時などの反応性造血においては顆粒球造血が亢進し、B 細胞造血が抑制されることが知られているが、このような反応性造血時のストローマ細胞の役割についての十分な検討はなされていない。本研究では lipopolysaccharide (LPS)投与モデルマウスを用いて、炎症反応時の造血制御機構について検討を行った。

【対象および方法】C57BL/6 雌マウスに 5 µg/マウスの LPS を経静脈的に投与後、骨髄と脾臓の顆粒球 - マクロファージ前駆細胞(colony-forming unit-granulocyte-macrophage: CFU-GM)数および B 細胞前駆細胞(colony-forming unit -preB: CFU-preB)数の変動を測定するとともに、各造血組織における顆粒球および B 細胞造血促進、抑制因子の遺伝子発現レベルの変動を Quantitative Real-Time PCR(qPCR) 法を用いて経時的に検討した。さらに LPS 投与後の CFU-preB および CFU-GM の細胞周期の変動を測定することにより、反応期～終息期における造血動態について検討を行った。

【結果】LPS 投与後には骨髄の CFU-GM および CFU-preB の急激な減少が認められた。投与 3 日後には CFU-GM 数は速やかな回復が認められたのに対し、CFU-preB の減少は遷延していた。脾臓においては LPS 投与後の CFU-GM 数の有意の増加を認めたが、CFU-preB 数は変動を認めなかった。LPS 投与後の骨髄、脾臓における造血因子産生能については、顆粒球造血の促進因子である granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)、interleukin (IL)-6 および granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)の発現の増強が骨髄、脾臓ともに観察された。B 細胞造血の促進因子である stem cell factor (SCF)、stromal cell-derived factor (SDF)-1 および IL-7 については発現に変動を認めなかった一方で、B 細胞増殖の抑制因子である tumor necrosis factor (TNF)-α は発現の増強が観察された。また骨髄の S 期 CFU-GM 数は LPS 投与後増加していたのに対し、S 期 pre-B 細胞は減少を認めた。

【考察およびまとめ】LPS 投与モデルマウスを用いた実験により、炎症時においてはストローマ細胞よりの造血因子産生などの機序を介して顆粒球優位の造血が誘導され、B 細胞造血は逆に抑制されていることが確認され、このような造血動態の変化により、感染時などにおける生体の防御システムが機能していることが明らかとなった。