

## 学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	第 号	氏 名	大園 芳範
審 査 委 員		主 査 氏 名	若川善隆
		副 査 氏 名	山口良二
		副 査 氏 名	森下和広
[論文題名] Neoplastic fibrocytes play an essential role in bone marrow fibrosis in <i>Jak2V617F</i> -induced primary myelofibrosis mice. 腫瘍性の fibrocytes は <i>Jak2V617F</i> 骨髄線維症モデルマウスにおける骨髄線維化に中心的な役割を果たしている。 Leukemia. 2020 May 29. doi: 10.1038/s41375-020-0880-3. Online ahead of print.			
[要 旨] 原発性骨髄線維症は、骨髄系血球細胞のクローン性増殖、骨髄線維化、脾腫、貧血を特徴とする骨髄増殖性腫瘍である。骨髄線維化では、異常増生した巨核球や血小板から transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 の過剰産生により間葉系間質細胞である myofibroblast が増殖し細胞外基質が蓄積する現象が起こると考えられてきた。更に、単球由来の細胞である fibrocyte による骨髄線維化の関与の可能性も示唆されているが詳細は不明である。このため本研究では、骨髄線維症モデルマウスである <i>Jak2V617F</i> トランスジェニック (TG) マウスを用いて、骨髄線維化における血球由来の腫瘍性 fibrocyte の役割について検討した。 <i>Jak2V617F</i> TG マウスと野生型マウスの骨髄細胞の培養により出現する紡錘形細胞について、血球系マーカー (CD45, CD11b, CD34, CD16, CD68)、細胞外基質マーカー (コラーゲン, フィブロネクチン, Vimentin, $\alpha$ -SMA)、間葉系マーカー (CD90, Gli1, Leptin receptor) を用いて免疫組織化学で検討した。その結果、紡錘形細胞は <i>Jak2V617F</i> TG マウスで多く出現し、血球系マーカー、細胞外基質マーカー陽性であったが、間葉系マーカーは発現せず、紡錘形細胞は fibrocyte であると同定された。次に、 <i>Jak2V617F</i> TG マウス (CD45. 2) あるいは野生型マウス (CD45. 2) と野生型マウス (CD45. 1) の骨髄を野生型レシピエントマウス (CD45. 1) に競合移植し、レシピエントマウスの骨髄中 fibrocyte の局在と由来について検討した。その結果、レシピエントマウスにおいて、			

## 最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第 号	氏 名	大園 芳範
審査委員		主 査 氏 名	菱川善隆
		副 査 氏 名	山口良二
		副 査 氏 名	森下和広
<p>[要 旨]</p> <p>骨髄と脾臓に多数のコラーゲン並びにフィブロネクチン陽性細胞が発現し、ドナーの血球由来の fibrocyte であることが判明した。</p> <p>骨髄と脾臓の fibrocyte による線維化や脾腫の抑制、末梢血や骨髄造血幹細胞に及ぼす影響について、単球特異的に発現する CD11b のプロモーターの下流にジフテリアトキシンレセプター (diphtheria toxin receptor; DTR) を入れた TG マウスと <i>Jak2</i><sup>N617F</sup> TG マウスを交配し <i>Jak2</i><sup>N617F</sup>/CD11b-DTR TG マウスを作製して検討した。その結果、<i>Jak2</i><sup>N617F</sup> TG マウスの骨髄を移植したレシピエントマウスにおいて、骨髄と脾臓に多数のコラーゲン、フィブロネクチン陽性細胞が発現し、ドナー血球由来の fibrocyte であることが判明した。また、DT 処理により、レシピエントマウス骨髄と脾臓の fibrocyte が著明に減少するとともに、骨髄線維化と脾腫の抑制、貧血の改善が認められた。一方、レシピエントマウスの血漿中 TGF-<math>\beta</math>1 濃度はコントロールマウスの約 2 倍であったが、DT 処理により血漿中 TGF-<math>\beta</math>1 濃度は正常化した。更に、<i>Jak2</i><sup>N617F</sup> TG マウスおよび野生型マウスの骨髄培養細胞に、TGF-<math>\beta</math>1 中和抗体を添加したところ、濃度依存的に単球から fibrocyte への分化が抑制された。</p> <p>以上の結果より、骨髄線維症モデルマウスにおいて骨髄線維化に最も寄与する細胞は、血球に由来する腫瘍性 fibrocyte であると考えられた。また、fibrocyte が TGF-<math>\beta</math>1 を産生しており、単球から fibrocyte への分化には TGF-<math>\beta</math>1 が必要であると考えられた。</p> <p>本研究により骨髄線維化の主な原因細胞は、従来言われてきた間葉系幹細胞由来の myofibroblast ではなく、単球由来の腫瘍性 fibrocyte である可能性が示された。</p> <p>本論文は、fibrocyte を治療標的とすることで、従来の治療薬では改善が難しい骨髄線維化や貧血を改善し得る治療薬の開発が可能であることを示しており、学位論文に値すると判断した。</p> <p>以上、申請論文の内容及び関連領域について口頭で試問した結果、学位を授与するに値する学力を有するものと認定した。</p>			