

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 杉山 暁子

〔題名〕

末梢造血幹細胞動員時の時計遺伝子の発現変動

〔要旨〕

末梢循環血流中の造血幹細胞の動態は厳格な日内変動を有しており、それは薬剤によって強制的に動員された際においても維持されている。しかし、造血因子であるgranulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)による末梢造血幹細胞(peripheral blood stem cells : PBSCs)動員時の白血球時計遺伝子の動態については未だ十分に解明されていない。その為、我々は健康な末梢血造血幹細胞移植ドナー21人のPBSC動員時の白血球時計遺伝子の変化を検討した。その結果、CRY1 mRNAの発現量はG-CSF投与後に約3.9倍と著増($p < 0.01$)していた一方、PER3、CRY2及びBMAL1 mRNAの発現量は著減していた(夫々0.2倍、0.2倍、0.6倍、 $p < 0.001$)。更に、CRY1 mRNAの発現量は血漿ノルアドレナリン値と逆相関($r = -0.36$, $p < 0.05$)しており、PER3、CRY2およびBMAL1の発現量はノルアドレナリン値と相関していた($r = 0.55$, $r = 0.66$, $r = 0.57$, $p < 0.001$)。これらの結果より、時計遺伝子の発現量と交感神経伝達物質であるノルアドレナリン濃度に密接な関連があることが明らかになった。今後、交感神経系および概日リズムの調節がPBSCドナーにおける幹細胞採取量増加の新たな治療標的となりうる可能性が示唆された。

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1445 号	氏 名	杉 山 暁 子
論文審査担当者	主査教授	玉田 耕 治	
	副査教授	中井 彰 彦	
	副査教授	谷澤 幸 生	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
末梢造血幹細胞動員時の時計遺伝子の発現変動			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Altered expression of circadian clock genes during peripheral blood stem cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor (末梢造血幹細胞動員時の時計遺伝子の発現変動)			
掲載雑誌 Chronobiology International Vol. 32 NO. 7 P. 934-941 (2015年8月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>【背景】末梢循環血流中の造血幹細胞の動態は明確な日内変動を有しているが、造血因子である granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) による末梢造血幹細胞(peripheral blood stem cells : PBSCs)動員時の白血球時計遺伝子の動態については十分に解明されていない。</p> <p>【方法】PBSCs 採取の為に入院した健康なドナー21人において、入院時と G-CSF 投与4日目の血液検体を用い白血球時計遺伝子の発現の変化を検討した。</p> <p>【結果】G-CSF 投与後、CRY1 mRNA の発現量は有意に増加していた一方、PER2、PER3、CRY2 及び BMAL1 mRNA の発現量は著減していた。しかし、細胞株や健康成人より採取した多形核白血球に G-CSF を投与してもこれらの遺伝子の発現変動は認められなかった。そこで、これらの時計遺伝子と交感神経系伝達物質であるノルアドレナリンとの関連性に注目したところ、PER3、CRY1、CRY2 および BMAL1 の発現量と血漿中ノルアドレナリン濃度との間に相関性が認められた。</p> <p>【考察】本研究によって、G-CSF を生体に投与することで白血球の時計遺伝子の発現量が変化することが明らかになった。また、その変動と血漿ノルアドレナリン濃度との間に密接な関連があることが示唆された。時計遺伝子の発現量もしくはその変化量と、PBSCs 採取成績との明らかな相関関係を認めることが出来なかったが、今後白血球の時計遺伝子の変化が細胞周期や動態に及ぼす影響を更に解明することによって、より効率的な造血幹細胞採取が期待でき、患者の移植成績の向上にも繋がると考えられる。</p> <p>本研究は、PBSCs 動員時に白血球時計遺伝子の発現が変動していることをヒトの検体を用いて初めて明らかにしたものである。ヒトを対象とするが故に限界もあるが、新知見の報告は学位論文として価値のあるものであると認められた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			