

氏名	中 尾 一 志
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第3851号
学位授与の日付	平成15年6月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Perturbation of Autocrine/Paracrine Loops of Burst-Forming Units of Erythroid-Derived Cells in rHuEPO-Hyporesponsive Hemodialysis Patients (遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン低反応血液透析患者における赤芽球系前駆細胞の自己分泌・傍分泌の異常)
論文審査委員	教授 谷本 光音 教授 岡田 茂 教授 吉野 正

学位論文内容の要旨

造血幹細胞/前駆細胞レベルで、血液透析(HD)患者の遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン(rHuEPO)低反応の病態について検討した。メチルセルロース培地でHD患者の末梢血CD34陽性細胞を培養した結果、rHuEPO低反応HD患者の赤芽球系造血は、造血幹細胞/前駆細胞レベルで特異的に抑制されていた。さらに未分化造血細胞の制御因子として既に確立されているサイトカインおよびサイトカイン受容体遺伝子の発現は、rHuEPO低反応HD患者の赤芽球系前駆細胞で明らかに低下していることがcDNAアレイの解析結果から判明した。従ってHD患者におけるrHuEPO低反応の原因には、造血幹細胞/前駆細胞レベルでの細胞内cross-talk networkの異常、或いはautocrine/paracrineによる造血調節機構の異常が関与していると考えた。

論文審査結果の要旨

本研究では透析患者におけるエリスロポエチン(EPO)に対する反応性の低下に関して、すでに臨床的に効果の分かっている患者群間での臨床的、基礎的な比較検討を行っている。臨床データではHct値のみがEPO低反応群で有意に低下して、WBC、Pl、血漿EPO濃度副甲状腺ホルモンやCD34陽性細胞数は群間での有意差を認めなかった、また造血コロニー(BFU・E)の検討では、EPO低反応群で有意な数とコロニーの大きさの低下を認め、cDNAアレイの結果では低反応性とIL-3、IL-6、GM-CSF、IFN- α 、IL-9R、CSF-1、LIFなどのサイトカインおよびサイトカイン受容体遺伝子の発現低下を認めた。これらの結果は、赤血球前駆細胞のある段階でのサイトカイン自己分泌の低下が、透析患者のEPO低反応性に関与していることを示唆する重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。