

氏 名（本 籍）	ふじわら ひでよ 藤原 英世 （ 岡山県 ）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 661 号
学位授与日付	平成 30 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Human bone marrow VCAM-1 ⁺ macrophages provide a niche for reactive and neoplastic erythropoiesis
審 査 委 員	教授 通山 薫 教授 石原 克彦 教授 藤本 亘

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

赤芽球造血はマウスの場合主に脾臓で、ヒトでは主に骨髄中で、マクロファージが足場となって赤芽球島を形成しておこなわれている。マウスでは VCAM-1 陽性の定住性マクロファージがその役割を担っていると考えられるが、ヒトにおける定住性マクロファージの実態や正常造血あるいは腫瘍性造血における赤芽球島の状況はまだ十分に検討されていない。そこで申請者は免疫組織化学染色法を用いて、まず脱血および薬剤によるマクロファージ枯渇処理をおこなったマウス脾臓における VCAM-1 陽性マクロファージの動態と赤芽球造血の変動を解析した。とくに VCAM-1 陽性細胞面積比（VCAM density %）については染色画像解析装置を用いて定量的評価をおこなった。続いて正常と思われるヒト骨髄保存検体（21 検体）を用いて、ヒトでもマウスと同様に VCAM-1 陽性マクロファージが赤芽球島を形成していることを確認した。次に申請者は、反応性赤芽球過形成を示した症例、異常赤芽球造血を伴う造血器腫瘍症例など合計 138 症例の骨髄保存検体を用いて同様の解析をおこない、VCAM-1 陽性マクロファージが反応性赤芽球造血のみならず異常赤芽球造血においても、組織形態学的に密に関与している所見を見出した。

以上の検討から、赤芽球造血は VCAM-1 陽性の定住性マクロファージの制御下にあることが想定され、腫瘍性赤芽球造血をきたす疾患の治療戦略として、このマクロファージの機能を左右することがあらたな治療標的となりうると考えられた。

本研究は多数の患者検体を用いた緻密な病理組織学的検討であり、赤芽球造血の病態生理への理解に加えて、腫瘍性疾患の新規治療法を模索するうえでも示唆に富む研究と考えられた。本内容はすでに Kawasaki Medical Journal に受理・掲載されている。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査・最終試験の間では、申請者から約 15 分間にわたりスライドを用いて、研究の背景から始まり上記論文内容全体の提示がなされたあと、質疑応答がおこなわれた。まず研究倫理に関する確認として、本研究は患者由来の病理保存検体を用いる研究としてすでに倫理委員会にて承認済みであること、一方動物実験については 20 年以上前に承認され、その当時に採取され保存されていた検体を本研究で活用した旨述べられた。続いて 3 名の審査委員からの質疑とそれに対する応答がなされた。まず研究方法について、抗体二重染色の方法論についての疑義、免疫組織化学染色を採用した経緯、本研究で中心的な解析手法となった画像解析システムについて質されたが、従来病理学教室で培われた手法であるとの回答があり、また免疫蛍光染色と共焦点レーザー顕微鏡の活用などより洗練された方法論を採用する可能性については今後の課題とされた。造血に関する種差と造血臓器による相違点の有無、つまりマウスの実験では脾臓を対象とし、一方ヒトでは骨髄を対象として研究を進めたことの問題点、正常な赤芽球造血と異常赤芽球造血における VCAM-1 陽性マクロファージの関与の共通点と相違点などの質疑について、申請者から概ね的確な回答がなされた。

病理検体の免疫組織化学染色を駆使した病理学研究独自のアプローチ法や染色結果の解釈・判断の難解さを伴う研究であったために、審査委員からその点をめぐっての質疑が主になされたが、本研究成果は求められる水準に達しているとみなされたこと、申請者は病理学者としての学識と研究に対する真摯な姿勢を備えており、今後の展開に期待できる点が多々あり、学位論文に相応しいと判断された。