

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 is a Negative Regulator of Hematopoietic Regeneration」 (PAI-1 分子は造血再生の抑制因子である)

学位申請者 ABD AZIZ BIN IBRAHIM

本論文は、骨髓内ニッチにおける造血幹細胞由来の造血過程における PAI-1 メカニズムの重要性を明らかにし、造血幹細胞移植治療における PAI-1 阻害剤の有効性について研究している。

本研究は、まず放射線照射による骨髓造血不全マウスの骨髓ニッチにおいて造血促進因子である tPA と tPA 阻害因子である PAI-1 の両者の発現が亢進することを明らかにしている。さらに、PAI-1 遺伝子欠損マウスの骨髓移植において造血再生効率が上昇していることを示し、PAI-1 阻害剤投与で造血細胞増殖因子産生などが増強し、造血再生反応が亢進し、このメカニズムは tPA 依存的であることを証明している。

本申請者は、本研究において PAI-1 分子が造血ニッチにおいて造血再生反応を府に制御していること、PAI-1 の機能を抑制 (PAI-1 阻害剤投与) すると造血再生治療に有効であることを見いだしたことになり、この見解は再生医学および血液学・線溶学にとって大変新しい成果である。よって、本論文は学位論文として十分な業績と判断できる。

本論文に対して、各審査委員から次のような質問がなされた。

- 1) PAI-1 阻害剤の造血再生促進効果は、骨髓環境でのメカニズムで説明しているが、造血幹細胞への直接のシグナル効果の有無。
- 2) PAI-1 阻害剤の効果は、tPA 治療の効果と関連すると推測できるが、臨床の tPA 治療を受けている症例の造血効果に関して。
- 3) 骨髓における線溶系因子の免疫組織化学や免疫蛍光組織化学の評価方法に関する技術的質問。
- 4) 放射線骨髓障害における造血幹細胞と線溶系因子に関する基礎知識。
- 5) PAI-1 阻害剤の臨床応用における際の問題点の有無に関して。
- 6) PAI-1 発現が、放射線照射後に巨核球から骨芽細胞に変異することに関して。

これらの質問に対して本申請者は、研究遂行によって得られた十分な成果と深い文献的知識とを駆使して活発な議論を行い、本研究の限界と今後の研究の必要性も十分に理解した上で、的確かつ詳細な答弁を行った。また質疑応答を通じて、再生医学領域のみならず、血液学ならびに線溶学領域に関する幅広い知識と考察力が備わっていることが伺え、今後の研究の発展に大きな期待が寄せられた。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 ABD AZIZ BIN IBRAHIM は東海大学博士 (医学) の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	浅原	孝之	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	中村	直哉	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	後藤	信哉	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	安藤	潔	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	幸谷	愛	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）