

# Functional analysis of ASXL1 mutation in myeloid malignancies

その他のタイトル	骨髄系腫瘍におけるASXL1変異の機能解析
学位授与年月日	2017-03-23
URL	<a href="http://doi.org/10.15083/00075928">http://doi.org/10.15083/00075928</a>

[課程-2]

## 審査の結果の要旨

氏名 宇仁 暢大

本研究は造血器疾患においてその変異が高頻度に認められ、疾患形成において重要な役割を演じていると考えられるヒストン修飾因子 ASXL1 の機能を明らかにするために、新規に作成された ASXL1 変異ノックインマウスを用いて in vivo における ASXL1 の詳細な機能解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. *Asx11* 変異ヘテロノックインマウスは野生型マウスと比較して体格が小さく、ホモノックインマウスはその多くが胎生致死であり、*Asx11* 変異が体軸形成や発生に関与する可能性が示唆された。
2. *Asx11* 変異ヘテロノックインマウスは白血球減少、末梢血顆粒球系統の異型を呈した。また、骨髄造血細胞の解析において、異常な骨髄球分化、造血幹細胞プールの枯渇、造血幹前駆細胞分画におけるアポトーシスの亢進を確認し、マウスにおいてヒトの骨髄異形成症候群様の病態を起こすことが示された。
3. *Asx11* 変異ヘテロノックインマウスは生後 2 年経過した後にその一部が骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍様の病態を形成し、野生型マウスと比較して生存期間が有意に短縮することが示された。
4. 造血幹細胞が高頻度に濃縮された分画の細胞を用いた遺伝子発現解析により、*Asx11* 変異ヘテロノックインマウスではポリコーム抑制性タンパク群 (PRC1, PRC2) により制御されるべき遺伝子群の脱抑制が起きていることが示された。中でも細胞老化に関わる *p16Ink4a* のプロモーター領域では H2AK119 のユビキチン化修飾が減弱しており、ポリコーム抑制性タンパク群 PRC1 に

よるヒストン修飾 H2AK119 ユビキチン化を介した標的遺伝子の抑制が、*Asx11* 変異によって阻害されている可能性が示された。

5. *ASXL1* 変異と臨床的に高頻度に共存することが知られている *IDH1* 変異と協調して *in vivo* において白血病を発症することが示された。これは *ASXL1* 変異に Driver mutation として白血病促進作用があることを示している。

以上、本論文は *Asx11* 変異の造血における機能解析から、*Asx11* 変異と骨髄異形成症候群様の病態に密接な関係があること、*Asx11* 変異を有する造血幹細胞においてポリコム抑制タンパクを介した細胞老化関連遺伝子の発現抑制が阻害されている可能性があること、*Asx11* 変異は白血病発症に促進的な作用を有することを明らかにした。本研究は造血器疾患形成の分子メカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。