

審査の結果の要旨

氏名 海老澤 和俊

本研究は **pre-mRNA** スプライシングに関連する遺伝子に変異を有する骨髓異形成症候群において重要な役割を演じていると考えられる遺伝子を明らかにするため、患者検体を用いたトランスクリプトーム解析を行い、同定した候補遺伝子が骨髓異形成症候群の発症にどのように関連しているかの解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 患者凍結骨髓保存検体を用いたトランスクリプトーム解析により、サンガーシーケンス法により同定した **pre-mRNA** スプライシングに関連する遺伝子変異を有する骨髓異形成症候群の **CD34** 陽性細胞において、対照群と比較して **HMGA1** の発現が有意に上昇していることを示した。
2. **HMGA1** をマウス造血細胞細胞株である **32Dcl-3** 細胞に安定的に過剰発現させたものは、対照群と比較して **G-CSF** による分化誘導を受けづらくなり、好中球系特異的な細胞表面マーカーである **Gr-1** の発現が低下しており、好中球分化に関連する遺伝子の発現が有意に低下していた。
3. **HMGA1** をマウス骨髓中に含まれる **c-kit** 陽性細胞に過剰発現させたものは、対照群と比較してコロニー形成能が亢進しており、好中球系特異的な細胞表面マーカーである **Gr-1** の発現が低下しており、好中球分化に関連する遺伝子の発現が有意に低下していた。
4. **HMGA1** をヒト急性骨髓性白血病細胞株である **THP-1** 細胞において **RNA** 干渉を用いてノックダウンすると、対照群と比較して **phorbol12-myristate13-acetate** による分化誘導を有意に受けやすくなっていた。

以上、本論文は **pre-mRNA** スプライシングに関連する遺伝子に変異を有する骨髓異形成症候群において **HMGA1** の発現が特異的に上昇しており、同遺伝子がマウス造血細胞において骨髓球系への分化を阻害するということを明らかにし、ヒトの白血病細胞株を用いて治療標的となりうる可能性を提示した。本研究はこれまで不明な点が多かった、**pre-mRNA** スプライシングに関連する遺伝子に変異を有する骨髓異形成症候群の病態解明および新規治療標的の開発に重要な貢献をなすと考えられる。よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。