

博士論文（要約）

RNA スプライシングに関連する遺伝子の変異
を有する骨髓異形成症候群に関する検討

海老澤 和俊

骨髓異形成症候群において *SRSF2*、*U2AF1* のような pre-mRNA スプライシングに関わる遺伝子の変異は頻度が高く、不良な転帰と相関していることが知られており臨床的に問題となっているが、いまだ特異的な治療は存在しない。本研究では、これらの遺伝子変異を有する骨髓異形成症候群患者検体のトランスクリプトーム解析を行い、発現が上昇している遺伝子として *HMGA1* を同定した。マウスの造血細胞にこの遺伝子を過剰発現させ、G-CSF による分化誘導実験や、コロニー形成実験を行った。さらに好中球分化に関連する細胞表面抗原および遺伝子発現の変化を調べ、*HMGA1* が好中球系への分化を抑制する機能があることを見出した。さらにヒト急性骨髓性白血病細胞株を用いて RNA 干渉により同遺伝子をノックダウンし、治療標的としての可能性を検証した。