

審査の結果の要旨

氏名 黒澤 修兵

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) は主に高齢者に発症する血液悪性腫瘍であり、異常な造血幹細胞の増殖と分化による血液形態の異形成、無効造血と呼ばれる病的アポトーシスを特徴とする。正常な血液細胞の減少に伴う易感染、貧血、出血傾向といった臨床症状を呈し、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) へ移行するリスクも併せ持つ。MDS の病態は近年の次世代シーケンス解析により徐々に明らかになりつつある。しかし未だ根治療法は造血幹細胞移植のみで、予後不良な疾患群である。白血病芽球割合や染色体異常に基づく予後スコアリングモデル IPSS-R が提唱されているが、MDS は多種多様な遺伝子異常を有する heterogenous な疾患群であり、治療反応性や予後を正確に予測するのは難しい。

Transposable element (TE) はゲノム内を転移する性質をもつ塩基配列であり、ヒトゲノムの約半分を占めている。TE はジャンク配列と考えられていたが、実際は生体内で転移以外の様々や役割を担っている。悪性腫瘍との関連も明らかになってきており、血液悪性腫瘍において AML や悪性リンパ腫の原因遺伝子を TE が活性化することが報告されている。一方で血液悪性腫瘍の治療薬である DNA メチル化阻害薬が TE の活性化を利用して抗腫瘍効果を発揮することも報告されている。

我々は TE の発現が MDS の病態にも影響しているのではないかと仮説を立てた。血液悪性腫瘍における TE の転移の影響は稀であり、今回我々は TE 本来の機能である転移ではなく、TE の発現様式に着目した。本研究では患者の骨髄検体から、幹細胞と前駆細胞 2 種類の細胞を純化し、それぞれ白血病芽球増加を伴わない MDS-MLD、白血病芽球増加を伴う MDS-EB、急性白血病に進展した AML-MRC の 3 群に分けて、TE の発現を RNA シーケンスを用いて詳細に解析した。

TE の中では LTR が最も多く発現変動していたが、LTR の発現を repName と個別領域の 2 つの階層で解析したところ、repName ごとの LTR の発現様式は MDS-MLD、MDS-EB、AML-MRC を層別化しなかった。一方で、個別領域ごとの LTR の発現様式は AML-MRC は MDS-MLD もしくは MDS-EB と異なっており、AML-MRC における LTR の発現量変化は MDS-MLD もしくは MDS-EB と比べて大きかった。個別領域ごとの解析で repName の内訳を調べると、MDS-MLD もしくは MDS-EB、AML-MRC いずれかに特異的に発現上昇している repName、発現低下している repName が存在した。これらの結果は特定の LTR の発現変動が MDS と AML の病態の違いに関与していることを示唆した。いずれの解析においても幹細胞と前駆細胞で発現変動する LTR は異なっており、血液細胞の分化段階によ

って LTR の発現様式が変化することが明らかになった。

以上、TE 解析は MDS に対する疾患特性の理解を深めるとともに、MDS から AML への移行に関連することが示唆された。本研究で得られた知見は MDS における TE 解析の進展につながる基盤的データであり、これをもとに MDS の分子病態や DNA メチル化阻害薬の反応性に関連する TE の発現様式が特定されれば、難治性疾患である MDS の研究の発展にも貢献できるものとする。

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。