

## 審査の結果の要旨

氏名 劉 瀟瀟

近年のゲノム解析により、特定の遺伝子変異を持つ異常な血液細胞がクローン性に増殖する「クローン性造血」が、健康な高齢者の血液中にしばしば認められることが明らかになった。このようなクローン性造血は、将来的な造血器腫瘍発症のリスクを上昇させるだけでなく、心血管系疾患の発症リスクも上げることが判明し、注目を集めている。また最近になって、固形腫瘍患者ではクローン性造血の存在頻度が特に高く、さらにクローン性造血を有する患者の予後は悪いことも明らかとなった。この観察結果は、固形腫瘍の存在やそれに対する化学療法が異常な血液細胞のクローン性増殖を促進し、増殖した異常な血液細胞が今度は固形腫瘍の生存を促進するという、悪性サイクルの存在を示唆している。しかし、クローン性造血で認められる遺伝子変異を持つ血液細胞が、実際に固形腫瘍の発症・進展を促進する作用を持つかどうかについては、結論が出ていない。

クローン性造血の原因として、エピゲノム制御因子 DNMT3A、TET2、ASXL1 遺伝子の変異が高頻度に認められることが知られている。ASXL1 は、BAP1、EZH2、HDAC などのエピゲノム制御因子と相互作用し、HOX 遺伝子群をはじめとする様々な遺伝子の発現を調節する機能を持つ。また、クローン性造血で認められる ASXL1 変異をマウスの Rosa26 locus に挿入した変異型 ASXL1 ノックインマウスが作製されており、これまでの解析で、(1)通常の飼育状態では血液データは正常だがストレスや加齢に伴い血液細胞分化の異常を示す、(2)そこに付加的異常を加えることにより造血器腫瘍を発症する、という点で、ヒトのクローン性造血の状態を極めて良く反映した表現型を示すことが明らかとなっている。

本論文では、この変異型 ASXL1 ノックインマウスをクローン性造血のモデルマウスとして活用し、ASXL1 変異を持つ血液細胞が固形腫瘍(メラノーマ、肺がん、大腸がん、乳がん)の発症、進展に及ぼす影響について検証している。論文は 1. Abstract, 2. 序論、3. 方法、4. 結果、5. 考察、6. まとめ、7. 参考文献、8. 謝辞の、全部で 8 章から構成されている。第 1 章では論文全体の要旨が記載されている。第 2 章から第 5 章は論文の核となる部分であり、第 2 章ではクローン性造血やエピゲノム制御因子 ASXL1 について、これまでに明らかになっている知見が詳細に説明されている。また、本研究の目的についても提示されている。第 3 章では、本研究で用いられた複数の固形腫瘍モデルの作製方法、特定の血液細胞で変異型 ASXL1 を発現させるマウスの作製方法、そして血液細胞、特に T 細胞の解析方法について、詳細に記述されている。第 4 章では、変異型

ASXL1 ノックインマウスと固形腫瘍モデルを組み合わせた解析結果と、さらに変異型 ASXL1 ノックインマウスにおける T 細胞の表現型について記載されている。第 5 章では、これらの結果を受けて、クローン性造血と固形腫瘍の相互作用についての様々な考察が提示されている。最後に第 6 章では、これらの結果をまとめた上での課題や、将来展望が述べられている。

本論文では、クローン性造血と固形腫瘍の相互作用という未解決の問題に対して、複数のマウスモデルを用いて検証を行っている。まず、変異型 ASXL1 ノックインマウスを 3 種類の Cre マウスと掛け合わせるにより、全血液細胞、骨髄系細胞、そして T 細胞に変異型 ASXL1 を発現させるマウスを樹立している。これらのマウスに、メラノーマ、肺癌、大腸がんの 3 種類の固形腫瘍細胞を移植し、最終的に T 細胞特異的に ASXL1 変異を発現させたマウスにおいて、これらの固形腫瘍の増殖が促進されることを見出している。また、変異型 ASXL1 ノックインマウスと乳がんを自然発症するマウス(MMTV-PyMT マウス)と掛け合わせるにより、ASXL1 変異を持つ血液細胞が、乳がんの自然発症を促進することも明らかにしている。さらに ASXL1 が、胸腺における T 細胞の分化や、抹消 T 細胞の機能制御においても重要な役割を持つことを示している。

以上の結果は、多数のマウスモデルを駆使してはじめて得られるものであり、ASXL1 変異を持つ血液細胞が固形腫瘍の増殖を促進する作用を持つことを初めて明らかにした重要な発見である。また、これまで造血幹細胞や骨髄系細胞での役割が注目されていた ASXL1 が、T 細胞の分化・機能制御においても重要な役割を持つことを見出した点も、高く評価できる。今後、クローン性造血を標的とした固形腫瘍治療薬の開発にも貢献することが期待できる、意義深い研究と考えられる。

なお本研究には、共同研究者が複数存在するが、大部分の実験を論文提出者が主体となって行っており、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

よって本論文は博士（医科学）の学位請求論文として合格と認められる。

以上 2031 字