

本研究は急性骨髄性白血病発症発生過程において重要な役割を演じていると考えられる *DNMT3A* 変異の造血機構における意義を明らかにするため、*Dnmt3a* R878C 変異を造血器特異的に発現させたノックインマウスを用いて、内在性レベルの同変異が造血器系に及ぼす影響及び遺伝子発現の変化の解析を試みた物であり、下記の結果を得ている。

1. ヘテロ *Dnmt3a* R878C 変異を造血器特異的にノックインしたマウスは野生型のマウスに対し、末梢血の血球数や生存期間では明らかな差を認めなかったが、骨髄において長期造血幹細胞 (Long term -Hematopoietic Stem Cell : LT-HSC) 分画が増大していることが示された。また、この増加している LT-HSC において、静止期の細胞の割合が増加していることが示された。
2. コロニー継代実験を行ったところ、ヘテロ *Dnmt3a* R878C 変異を有する造血幹前駆細胞は野生型細胞に対してコロニー形成数、継代数ともに優位に増加しており、*in vitro* 環境で自己複製能および増殖能が亢進していることが示された。
3. 競合的移植モデルを作成することにより骨髄内環境における増殖能・造血再構築能における差異を調べたが、ヘテロ *Dnmt3a* R878C 変異を有する細胞の野生型細胞に対する優位性を実証することはできなかった。
4. LT-HSC における細胞周期制御関連遺伝子の発現を qRT-PCR で解析したところヘテロ *Dnmt3a* R878C 変異を有する細胞は野生型細胞に対して *Cdc20*、*Cdc45l*、*Trp53* などの遺伝子発現の上昇や *Ccnd1*、*Tgfb1*、*Cdc6* などの遺伝子発現の低下が認められ、これらの発現変化が *Dnmt3a* R878C 変異による静止期細胞の増加や白血病の発症過程と関連している可能性が示された。

以上、本論文はノックインマウスにおいて内在性の *Dnmt3a* R878C 変異が造血機構におよぼす影響を初めて明らかにした。本研究は人間における *DNMT3A* 変異の意義や *DNMT3A* 変異陽性白血病の発症機序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。