

審査の結果の要旨

氏名 齋賀 真言

本研究は、*ASXL1* 遺伝子変異を伴う骨髄異形成症候群 (MDS) が *SETBP1* 遺伝子変異を獲得することで急性骨髄性白血病 (AML、以下、白血病) を起こす機序を明らかにするために、*ASXL1* 変異による MDS を発症したマウスモデル (以下、MDS マウス) と、*ASXL1* 変異と *SETBP1* 変異の協調により AML を発症したマウスモデル (以下、AML マウス) を用い、*in vitro* と *in vivo* から解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. AML マウスから採取した白血病細胞では TGF β 経路が強く抑制されていることが先行実験から明らかにされており、今回の研究ではまず同細胞の TGF β 経路を活性化することで細胞増殖能が抑制されることを示している。また逆に、TGF β 経路の抑制されていない 32D 細胞 (マウス骨髄系細胞株の一種) を用いて TGF β 経路を抑制することにより細胞増殖能が増強することも同時に示している。これにより TGF β 経路の抑制が白血病発症に寄与していることが強く示唆されている。
2. AML マウスから採取した白血病細胞において、MDS マウスから採取した細胞にはみられなかった、TGF β 関連遺伝子の転写開始領域付近におけるヒストン蛋白 H3, H4 の脱アセチル化を明らかにしている。また、HDAC 阻害剤である vorinostat によって、それら H3, H4 は再アセチル化されることから、脱アセチル化がヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) により生じることを示唆している。
3. AML マウスから採取した白血病細胞において、TGF β 関連分子の発現が抑制されていることは先行研究からも明らかにされているが、vorinostat を作用させて TGF β 遺伝子の転写開始領域付近における H3, H4 を再アセチル化することで、その抑制されていた TGF β 関連分子の発現が増加することが mRNA レベルで確認されている。このことから、AML マウスにおける TGF β 経路の不活化の原因がヒストン脱アセチル化にあることを示している。
4. vorinostat を治療薬として AML マウスに投与することで白血病の病勢が抑えられることを示しており、*in vitro* 実験においても細胞増殖能やコロニー形成能が抑制されることを示している。

以上、本論文は *ASXL1* 変異をもつ MDS マウスが *SETBP1* 変異を獲得して白血化を引き起こす際に、TGF β 経路の強い抑制が起きていること、そしてその原因として、TGF β 関連遺伝子付近におけるヒストン蛋白 H3、H4 の脱アセチル化が生じている可能性を明らかにした。さらに、TGF β 関連遺伝子付近におけるヒストン蛋白 H3、H4 は vorinostat により再アセチル化され、病勢抑制に寄与することも今回の研究で明らかとなった。今回の研究は、急性骨髄性白血病の機序の解明に対して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。