

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 宮内 将

本研究は慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia: CML)幹細胞分画におけるイマチニブ耐性機構を明らかにするため、CML患者より疾患由来CML-iPS細胞を樹立し、血液細胞に再度分化誘導する系を用いてイマチニブ耐性に寄与する原因遺伝子を検索および評価したものであり下記の結果を得ている。

1. CML患者2患者より外来遺伝子の挿入が認められないiPS細胞様クローンを各患者14クローンおよび8クローンずつをそれぞれ樹立した。これらのクローンは幹細胞マーカーと考えられる遺伝子および細胞表面マーカーを発現しており、免疫不全マウスに移植すると奇形腫を形成することが示された。
2. CML患者2患者から樹立したiPS細胞から、*BCR_ABL*を発現し46, XY, t(9;22)(q34;q11.2)以外の付加的染色体異常を有さない疾患由来CML-iPS細胞を計3クローン得たことが示された。
3. 上記のCML-iPS細胞を血液分化誘導しCD34陽性・CD43陽性・CD45陰性の未分化と考えられる分画(pre-hematopoietic progenitors: pre-HPCs)と、CD34陽性・CD43陽性・CD45陽性のより分化した分画(differentiated cells: DCs)について解析したところ、pre-HPCsはDCsに比べ、細胞増殖および細胞死誘導率においてイマチニブ耐性であることが示された。
4. イマチニブ耐性を示すCML-iPS細胞から誘導したpre-HPCsにおいてマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、イマチニブ耐性に寄与する遺伝子の検索を行った。Gene Sets Enrichment Analysisの結果、CML-iPS細胞から誘導したpre-HPCsはDCsと比較してイマチニブ耐性や造血幹細胞の維持に関わる*TGF-β*, *HOXA9*に関連した遺伝子群がenrichmentされていることが示された。

以上、本論文はCML幹細胞の解析においてCML-iPS細胞を用いたモデルが網羅的遺伝子発現の結果からも有用なモデルとなりうることを明らかにした。本研究におけ

るCML-iPS細胞を用いた解析が、CML幹細胞のイマチニブ耐性機構解明に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。