

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 渡辺（大河内） 直子

本研究は MDS/AML の発病において重要な役割を演じていると考えられる転写因子 AML1 の点突然変異体について、その機能を明らかにするため、レトロウイルスを用いてマウス BMT モデルを作成し、AML1 点突然変異体が造血系にどのような異常をもたらすかを詳細に解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. AML1 の野生型あるいは変異型 (Runt ホモロジドメインに点突然変異を有する AML1-D171N と C 末欠失を有する AML1-S291fsX300 の 2 種) を発現するレトロウイルスを感染させて、放射線照射したレシピエントマウスに注入したところ、変異型 AML1 導入骨髄細胞を移植したマウスでは、4 ヶ月から 13 ヶ月で、MDS/AML を発症して死亡した。末梢血で 2 系統以上の造血細胞に形態異常を確認し、それらはヒト MDS 患者細胞の形態異常と酷似していた。
2. AML1-D171N を導入した骨髄細胞の移植では、骨髄球系細胞の形態異常が強く、白血球増多を伴い白血病に移行するケースが多かった。一方、AML1-S291fs を導入した骨髄細胞の移植では汎血球減少が特徴的であった。
3. bubble PCR 法を用いて、レトロウイルス挿入部位を検索した結果、D171N 移植群の 11 例中 7 例でウイルス挿入部位が Evi1 近傍であり Evi1 高発現が認められた。また、Evi1 近傍にウイルス挿入が認められなかった 4 例でも Evi1 の発現上昇が確認された。そこで、D171N と Evi1 が協調的に働いているのかどうかを確かめるために、二つを同時に導入して移植実験を行ったところ、マウスは早期に MDS/AML を発症して死亡した。このことから、AML1-D171N は Evi1 と協調して MDS/AML を誘発することが示唆された。
4. 一方、AML1-S291fs では同部位への挿入は認めず、変異型 AML1 のタイプによって MDS/AML に進展する際に協調する遺伝子変異が異なることが示唆された。

以上、本論文は、MDS/AML の患者検体から高率に見つかる AML1 点突然変異体を用いてマウス BMT モデルを作成および解析することによって、AML1 点突然変異体が造血異常を引き起こすこと、またその際には協調的に働く分子が存在することを明らかにした。本研究はこれまで作成が困難とされていた MDS のマウスモデルを作成したことで、MDS/AML の発症メカニズム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。