

論文審査の結果の要旨

氏名 清水 崇史

本論文は骨髄増殖性腫瘍 (Myeloproliferative neoplasms: MPNs) の一病型である原発性骨髄線維症 (Primary myelofibrosis: PMF) に関し、ヒト PMF 臨床像に即したモデルマウスを作製し、その病態解析から疾患の発症機序、分子病態及び疾患の本質を明らかにした内容である。

本論文は、4章からなり、第1章は序論として WHO 分類第4版に定められた MPNs 3病型 (真性赤血球増加症、本態性血小板増多症、及び原発性骨髄線維症) における臨床像や最新の診断基準、MPNs 発症における造血幹細胞レベルでの JAK2 - STAT5A シグナル異常の関与等について概説が成されている。

第2章では、高度に純化したマウス造血幹細胞に恒常的活性化 STAT5A(STAT5A 1*6) を遺伝子導入し、骨髄破壊的造血幹細胞移植を行う実験系において、原発性骨髄線維症病態を呈するモデルマウスの作製に成功し、その病態解析から、ヒト骨髄線維症の中期～終末期症例に極めて酷似した advanced PMF モデルとしての有用性を証明している。

第3章では、PMF モデルマウスの詳細な解析から、PMF 発症に至る一連の分子機構を明らかにしている。その詳細を以下に概略すると、造血幹細胞における STAT5A 異常活性化により一過性の強い細胞自律性増殖が惹起され、STAT5A 活性化骨髄前駆細胞が大量に産生されると共に骨髄球系細胞への分化が促され、骨髄及び末梢血中に顆粒球系細胞が増殖する。これと同時に、異常増殖した STAT5A 活性化骨髄前駆細胞の一部は、巨核球・赤芽球前駆細胞へと分化した後、STAT5A 活性化に起因する c-myc の発現上昇により巨核球分化が促進される。この際、一度分化した巨核球においては c-myc の発現上昇は成熟阻害に働く為、骨髄内では未熟な小型巨核球が増殖し、この小型巨核球から産生される線維化促進因子である TGF- β により骨髄の線維化が誘発される。この一方で、STAT5A 活性化造血幹細胞は過剰な細胞増殖に伴い細胞内因性に疲弊することで幹細胞機能を失うことと、PMF マウス骨髄内では、線維化に伴う骨髄内微小環境の著しい変化により、骨髄内に残存する STAT5A 異常活性化を示さない正常造血幹細胞までもが幹細胞機能を維持できず、細胞外因性に疲弊することを明らかにしている。以上の結果は、PMF 発症の分子機構を解明すると共に、PMF の疾患の根底に全ての造血幹細胞の疲弊が存在することを証明しており、幹細胞生物学という側面においても非常に興味深い内容である。

最後に第 4 章では、総合討論として、本論文にて作製された PMF モデルと現在までに報告されている PMF モデルとの比較検討から、その有用性と利便性を論じている。更に、第 3 章にて同定された PMF 発症に関与する遺伝子群の治療標的分子としての可能性を論じると共に、末梢血における活性化 STAT5A 定量解析が、現在明確な診断指標が存在していないヒト PMF におけるバイオマーカーとして活用できる可能性を示唆している。また、今後の展望として、造血幹細胞における STAT5A 活性強度の変化が、PMF 以外の MPNs 病型（真性赤血球増加症、本態性血小板増多症）を誘発する可能性について新規戦略を提唱している。

以上の内容により構成された本論文は、病態や治療法に関し不明な点を多く残す PMF という疾患に対し、ヒト臨床像に即したモデルマウスを作製し、その病態解析から疾患の本質を解明し、診断及び治療戦略に有用な知見を与えた内容であることから、本学博士論文として十分な内容であると判断した。また論文提出者は審査会において審査委員の質問に対して適切に答えることができた。

なお、本論文第 2 章及び第 3 章は、伊藤彰彦教授（近畿大医学部医学部病理学講座）、宮島篤教授（東京大学分子細胞生物学研究所）との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

以上より、論文提出者は自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有すると考えられ、博士（生命科学）の学位を授与できると判断する。