

## 審査の結果の要旨

氏名 内田 智之

本研究は、白血病の発症に重要な役割を演じていると考えられる *HES1* の白血病発症を明らかにするために、白血病患者の骨髄サンプルにおける *HES1* の発現量の解析やマウス BMT モデルを用いて *Hes1* と協調する遺伝子変異について解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウス BMT モデルにおいて *Hes1* と *FLT3-ITD* が協調して白血病を発症させることが示された。白血病発症患者においては *FLT3-ITD* 変異を有する患者において *HES1* 上昇例は認められなかった。ヒトにおいては *FLT3-ITD* 変異と *HES1* 上昇が高頻度に認められる組み合わせでないことが示唆された。
2. 白血病発症患者の骨髄サンプルを用いた *HES1* 発現量の解析から、一部の白血病患者で *HES1* の上昇が認められた。一部の白血病患者において、*HES1* 上昇が白血病の病態形成に寄与している可能性が示された。
3. 白血病患者の骨髄サンプルの解析から *FIP1L1-PDGFR* 遺伝子変異を伴う慢性好酸球性白血病患者において *HES1* が上昇していることが示された。マウス BMT モデルにおいて *Hes1* と *FIP1L1-PDGFR* が協調して好酸球性白血病を発症させることが示された。さらに、好酸球性白血病マウスにイマチニブを投与すると、非投与群と比べ有意に生存が延長した。好酸球性白血病発症マウスはヒト同様にイマチニブが著効することが示された。
4. *Hes1* を導入するとマウス骨髄細胞は IL-3 依存的に増殖する細胞株 (*Hes1* 導入細胞)となる。*FIP1L1-PDGFR* 遺伝子を導入すると *Hes1* 導入細胞は IL-3 非依存的な増殖能を獲得する。*Hes1* 導入細胞が IL-3 非依存的な増殖能を獲得するには AKT と RAS の活性化シグナルが必要であることが示された。

以上、本論文は *Hes1* が *FLT3-ITD* と協調して白血病を発症させること、*Hes1* 導入細胞が IL-3 非依存的な増殖能獲得には RAS と AKT の活性化シグナルが必要であることを明らかにした。特に *FIP1L1-PDGFR* 遺伝子変異を伴う慢性好酸球性白血病患者症例で *HES1* の発現上昇を見出し、マウス BMT モデルにおいても *Hes1* と *FIP1L1-PDGFR* が協調して好酸球性白血病を発症させることを明らかにした。本研究により、*Hes1* 上昇の寄与する白血病の病態の一部が解明された。なかでも好酸球性白血病発症モデルマウスを樹立したことは好酸球性白血病の病態解明に重要な貢献をなすと考え、学位の授与に値するものと考えられる。