

## 学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	第 号	氏 名	亀田 拓郎
審 査 委 員		主 査 氏 名	森 下 和 広
		副 査 氏 名	西 頭 英 起
		副 査 氏 名	片 岡 寛 孝
<p>[論文題名]</p> <p>Loss of TET2 has dual roles in murine myeloproliferative neoplasms: disease sustainer and disease accelerator. Blood</p> <p>[要 旨]</p> <p>骨髓増殖性腫瘍(Myeloproliferative neoplasms:MPN)の中で、CMLを除く他の疾患はMPDとしてその原因遺伝子としてJAK2 mutation (V617F)が知られている。その中にTET2 エピゲノム制御因子の mutation が高率に見つけられるため、動物実験によりMPDの発症の関わりを検討した。JAK2 mutation (V617F)を発現するTGマウス(JAK2mTG)およびTET2欠損マウスの単独、重複異常胎児肝臓よりHSCを採取し、マウス移植により白血病発症機構を検討した。その結果、両者ともに単独でもMPDになるが、重複により、より重篤なMPDとなった。一方、両者のHSCを野生型HSCと一緒にcompetitiveな移植を野生型マウスに行ったところ、一次移植マウスでは、JAK2mTGと、重複移植マウスがMPDを発症、二次移植では重複移植マウスのみがMPDを発症した。この結果より、MPD発症において、JAK2 mutationはdriver変異であり、TET2 mutationはその発症を保持するのに必要な因子であること、同時にMPD発症において悪化因子であることを示している。MPDの病態は多彩であり、JAK2 mutationとTET2 mutationのヘテロ異常、ホモ異常、発現量などいろいろな条件によってその病態が変わることが予測されることと、MPDの治療にはJAK2とTET2両者をターゲットにすることでその治療成績が向上することが示唆された。以上、博士としての論文を十二分に凌駕していることが示された。</p>			