

論文要旨

博士課程 ④・乙	第 号	氏 名	亀 田 拓 郎
<p>[論文題名] Loss of TET2 has dual roles in murine myeloproliferative neoplasms: disease sustainer and disease accelerator. Blood. マウス骨髄増殖性腫瘍における TET2 欠損の二つの役割：疾患維持因子と疾患増悪因子</p> <p>[要 旨] 【背景】 骨髄増殖性腫瘍 (Myeloproliferative Neoplasms; MPN) は、分化した骨髄系血球細胞がクローン性に増殖する疾患群である。ヒト慢性期 MPN では、造血幹細胞(Hematopoietic stem cell; HSC)で、JAK2, TET2, DNMT3A 等の変異が報告されている。JAK2 はシグナル伝達に必須のチロシンキナーゼで、その変異は MPN で最頻(50-90%)である。変異 JAK2 発現マウスが MPN を発症するため、JAK2 変異は MPN の原因と考えられている。一方、TET2, DNMT3A 等はエピゲノム制御分子で、各々の変異は JAK2 変異と共存して MPN の数%~10%程度に認められるが、合わせると 50%以上に認められる。代表的なエピゲノム異常である TET2 欠損のマウスでは、DNA のメチル化亢進と HSC の自己複製能亢進が認められるが MPN の表現型は乏しく、MPN における TET2 欠損の意義は不明であった。【目的】 MPN における TET2 欠損の意義の解明 【方法】 JAK2 変異マウスおよび TET2 欠損マウスを交配し、野生型 HSC、JAK2 変異または TET2 欠損の単独異常 HSC、および JAK2 変異かつ TET2 欠損の 2 重異常 HSC を作成した。次にこれら 4 種類の HSC の移植モデルを作成・比較し、MPN における単独~2 重の遺伝子異常の意義を検討した(実験①)。また 4 種類の各 HSC と野生型 HSC を同時に移植する競合移植モデルを作成し、さらにレシピエントマウス(1次マウス)の骨髄を 2次マウスに継代移植し観察した(実験②)。【結果】 実験①では、JAK2 単独異常マウスと 2 重異常マウスは共に MPN を発症したが、2 重異常マウスでは臓器浸潤、骨髄 Ki67 陽性率、HSC や前駆細胞のクローンサイズ、生存などがより増悪した(結果①)。実験②では、1次マウスでは JAK2 単独異常マウスと 2 重異常マウスは共に MPN を発症したが、2次マウスでは JAK2 単独異常マウスは MPN を発症せず 2 重異常マウスのみが野生型造血を背景に MPN を発症した(結果②)。また HSC の Microarray 解析から、上記表現型の差は TET2 欠損による複数の自己複製関連遺伝子の発現異常が原因であると考えられた。【結論】 野生型造血が大部分を占める疾患初期を模倣した実験②、結果②から『TET2 欠損が MPN クローンの発症・維持因子である』ことが、また JAK2 変異クローンが大部分を占める疾患後期を模倣した実験①、結果①から『TET2 欠損が MPN の増悪因子である』ことが判明した。TET2 欠損は MPN の病期によって 2 種類の異なる作用を有すると考えられた。</p>			

備考 論文要旨は 1, 0 0 0 字程度にまとめるものとする。