

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	櫻 井 政 寿
論文審査担当者	主 査	内科学	岡 本 真一郎	
臨床検査医学	村 田 満		先端医科学	河 上 裕
内科学	半 田 誠			
学力確認担当者：			審査委員長：村田 満	
			試問日：平成27年 7月 1日	
( 論 文 審 査 の 要 旨 )				
論文題名：Impaired hematopoietic differentiation of <i>RUNX1</i> -mutated induced pluripotent stem cells derived from FPD/AML patients (家族性血小板異常症 (FPD/AML) 由来iPS細胞の血球分化異常)				
<p>本研究では、先天的に<i>RUNX1</i>ヘテロ変異を有し、高率に白血病を発症する遺伝性疾患である家族性血小板異常症 (FPD/AML) 3家系の末梢血T細胞からiPS細胞 (FPD-iPSC) を樹立し、それを用いてヒト<i>RUNX1</i>の機能解析を行った。血球分化実験ではヒト<i>RUNX1</i>はマウス<i>Runx1</i>と同様、造血幹細胞・前駆細胞の発生および巨核球分化に重要な役割を果たしていることが示唆され、またFPD/AMLにみられる<i>RUNX1</i>変異は機能喪失型変異であり、FPD-iPSCの表現型は<i>RUNX1</i>の半数不全によるものと考えられた。</p> <p>審査では、FPD-iPSCは赤芽球コロニー形成能低下がみられるにも関わらず、Glycophorin A陽性細胞への分化効率はWT-iPSCと不変である理由が問われたが、正常<i>RUNX1</i>過剰発現の実験で赤芽球コロニー形成能は回復していることから、<i>RUNX1</i>が赤芽球系前駆細胞の発生に関係していることは間違いないが、他の遺伝子によって修飾されている可能性があることが回答された。正常<i>RUNX1</i>過剰発現の実験で、巨核球の成熟度が完全には回復しなかったことを問われたが、この点に関しては変異<i>RUNX1</i>が機能獲得をしている可能性があることが回答された。一部の家系では出血死・弁膜症が多いことから<i>RUNX1</i>の血管系への影響が問われたが、今回の論文では提示していないが、FPD-iPSCでは血管内皮細胞への分化効率が有意に低下しており、影響が考えられることが回答された。今回は<i>in vitro</i>の解析のみであり、<i>in vivo</i>解析の可能性について問われたが、FPD-iPSCから移植可能な造血幹細胞の分化は一部では成功例があるが、今回同様の手法を試したものの技術的に困難であった旨を回答された。FPD-iPSCにおける血球分化能低下への<i>RUNX1</i>以外の遺伝子の関与を問われたが、1家系では全ゲノム解析を行い、<i>RUNX1</i>以外の有意な変異は認められなかったことが回答された。白血病発症メカニズムの解析の可能性について問われたが、<i>RUNX1</i>変異だけでは発症しないが、FPD-iPSCにさらなる変異遺伝子を導入することで白血病発症解析が可能であると回答された。<i>RUNX1</i>が治療の標的となる可能性について問われたが、<i>RUNX1</i>はloss of functionであり直接の治療の標的にはならない可能性もあるが、その上流・下流を明らかにすることで、治療に結びつく可能性があることが回答された。実際の患者マネジメントへの還元について問われたが、現時点で白血病発症を阻止できる方法はないが、他の動脈硬化因子を治療することで血管関連死は避けられる可能性があることが回答された。</p> <p>以上のように、本研究は検討すべき課題を残しているものの、ヒトにおける<i>RUNX1</i>遺伝子の造血に関わる役割を明らかにした点において、非常に有意義な研究であると評価された。</p>				