

河野 慎吾 論文審査の要旨

論文題目 MicroRNA-142 の機能獲得型変異による白血病発症メカニズムの解析

審査内容

河野 慎吾氏はヒト急性骨髄性白血病 (AML) 患者において血球系に特に発現のある miRNA(miR-142) の変異が入っていることに着目し、ES 細胞からの miR-142 ノックアウト (KO) マウス、受精卵を用いた miR-142 変異導入ノックイン (Ki) マウスを作製し、表現型解析を試みた。その結果、Ki マウスにおいて有意な T 細胞リンパ腫を呈することを見出し、また骨髄移植の系を用いても、顕著な T-ALL の病態を ki マウスが示すことを明らかにしている。更に、野生型コントロール、T-ALL 前がん状態、T-ALL 状態 (leukemia) での RNA-seq、miRNA target scan より、可能性のある病態のパスウェイや責任因子の同定を試みている。

ヒトでの AML、マウスでの T-ALL と種間で大きく表現型が異なる理由、KO と Ki での病態が異なる理由、最も信頼性の高い miR-142 変異体の標的因子同定などの未解明な部分、更には網羅解析を行う際に T-ALL 状態 (2次的変動が多く蓄積した結果も含まれる) でなく前がん状態に集中して病態の主たる要因となる変化を見出すアイデアなど、大事な改訂部分もあるとはいえ、本人の考察力は手堅く、今後の研究方向性も堅実なことは諮問及び論文審査発表会での質疑応答において確実に認められた。更に全体の計画立案とその実行力などは、IRCMS 指田教授、紹介教員荒木先生の指導を受け成長しており、過程博士授与の素質を十分に満たしていると判断した。

審査委員 分子血管制御分野

教授 南 敬



審査委員 生殖発生分野

教授 中村 輝



審査委員 ゲノム神経学分野

教授 塩田 倫史



審査委員 臨床病態解析学分野

教授 松井 啓隆

