

## CBL変異を有する慢性骨髄単球性白血病におけるUTX機能欠失による急性転化機構の解析

メタデータ	言語: 出版者: 東京女子医科大学学会 公開日: 2024-04-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 黒川, 美有 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/0002000123">http://hdl.handle.net/10470/0002000123</a>

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis : AIP) は、膵臓にリンパ球や IgG4 陽性形質細胞などの免疫細胞の浸潤を伴う慢性炎症を特徴とする。AIP 治療ではステロイド投薬が著効することが知られているが、ステロイド薬の長期投与もしくは投薬停止によって膵炎が再燃することが多い。さらに、線維化・発がんなど病態が進展することもある。そのため、AIP の根治治療を確立するために、AIP の発症機序を解明する必要がある。そこで本研究では、AIP 発症年齢が中高年であることに着目し、加齢に伴う腸内細菌叢のバランス異常 (とくに、大腸菌の増加) や腸管バリア機能の脆弱化を要因とする“腸膵連関”の視点で AIP の病態形成機序を解明することを目的とした。とくに、大腸菌由来鞭毛タンパク質 FliC タンパク質が AIP の病態増悪化のトリガー因子であることを実験的に明らかにする。

本研究では、非病原性大腸菌 ATCC25922 株の野生型株、FliC 欠損株、FliC 部分欠損株を近交系マウス C57BL6J に反復投与し、誘導される膵炎の病態を解析した。本研究の成果としては、FliC の構造および有無に関わらず大腸菌 (加熱処理菌体) の投与は、マウス膵臓にはリンパ球の浸潤の伴う炎症および線維化を誘導すること、大腸菌由来 FliC の D0/D1 ドメインが膵臓組織に対する自己免疫応答 (抗エラスターゼ IgG1 抗体の産生誘導) を誘発していることが明らかとなった。さらに、大腸菌の反復投与に伴い膵炎を発症したマウスにおいて、B 細胞受容体 BCR のレパトアの多様性の増加および T 細胞受容体 TCR のレパトアの多様性の著しく減少していることも明らかとなった。

## 8. CBL 変異を有する慢性骨髄単球性白血病における UTX 機能欠失による急性転化機構の解析

(東京女子医科大学実験動物研究所)

黒川美有

〔目的〕 CBL 遺伝子の変異は慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia : CMML) の約 10% で認められる。我々は以前、CBL<sup>Q367P</sup> を後天性に誘導可能に発現するコンディショナルノックイン (Cbl cKI) マウスを作製し、CMML の発症を認めた。CMML は付加的遺伝子異常により急性骨髄性白血病に移行することが知られている (急性転化)。Cbl 変異を伴う CMML の急性転化における UTX 機能欠失の関与を検討する目的で、我々は Cbl cKI マウスに後天的に誘導可能に UTX を欠失するコンディショナルノックアウト (Utx cKO) マウスを掛け合わせ、解析を行った。〔方法〕コントロール (Ctrl), Cbl cKI, Cbl cKI/Utx cKO の 3 群のマウスについて、発現誘導の 4 週間後から、末梢血数の推移、骨髄における造血幹前駆細胞数、脾臓の重量比較を行った。また、骨髄から Lin<sup>-</sup>, Scal<sup>+</sup>, cKit<sup>+</sup> (LSK) の造血

幹前駆細胞を単離して、網羅的遺伝子発現解析 (RNA-seq) を行い、得られた結果について gene set enrichment analysis (GSEA) によるパスウェイ解析を行った。〔結果と考察〕発現誘導後 100 週後の生存率は、Cbl cKI/Utx cKO 群では、Ctrl 群および Cbl cKI 群に比較して著明な低下を認めた。発現誘導後 4 週の解析結果では、Cbl cKI/Utx cKO 群で他の群と比較して脾臓の腫大、末梢血の白血球増多と血小板減少を認め、骨髄では分化細胞マーカー陰性の細胞数が増加していたが、造血幹細胞数は低下していた。また発現誘導後 4 週の Cbl cKI マウスと Cbl cKI/Utx cKO マウスの LSK 細胞を用いた RNA-seq 結果を KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) を用いてパスウェイ解析を行ったところ、Cbl cKI LSK 細胞に比較して Cbl cKI/Utx cKO LSK 細胞で RIBOSOME と OXIDATIVE PHOSPHORYLATION の活性化を認め、細胞内代謝が亢進していることが示唆された。今後はミトコンドリア機能を含めた細胞内代謝解析を行うと共に、競合的骨髄移植による造血幹細胞活性の差についても検討する予定である。

## 9. 本学における科研費申請・獲得支援への取り組みから導き出す医科単科大学に適した Pre-Award 支援の在り方

(東京女子医科大学研究推進センター)

佐々木孝寛

研究を推進する上で、研究資金は必須である。大学等への基盤的経費や奨学寄附金などが削減され続ける昨今、研究資金の多くは競争的研究費の獲得 (Pre-Award) に頼らざるを得ない状況である。国内の多くの研究大学等では、自機関に URA (university research administrator) の配置を進め、Pre-Award 支援に取り組んでいる。本学においては、2012 年度に文部科学省 URA 整備事業の採択を受け、URA の導入が開始されたが、これまでに本格的に Pre-Award 支援を実務担当とする URA は不在であった。2022 年 10 月より、研究力強化に資する活動を主務とし、科研費を中心とした Pre-Award 支援も職務とする URA の導入がなされた。

本発表では、主に科研費の申請・獲得支援への 1 年目の取り組み内容について紹介すると共に、既に先行する他学での取り組み内容と比較することで、医科単科大学に適した Pre-Award 支援の在り方を検証する。本学を含め、特に診療に携わる研究者が多い特性を有する医科単科大学では、他の一般的な総合大学と違い、日中の申請書作成も含めた研究活動への自由度が極めて低い。本検証では特に支援項目の利便性を高めたデジタル化への取り組みに焦点を当て、その有効性を利用者の利用状況および利用者の満足度から検証する。

さらに今年度から開始した本取り組みの有効性そのもの