



Title	ヒト家族性血小板増多をきたすTHP0変異の解析およびマウスにおける血小板高値に関する遺伝的考察〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	木村, 弘幸
Description	配架番号 : 2872
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16148号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93548
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KIMURA_Hiroyuki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 木 村 弘 幸

	主査	教授 真 部 淳
審査担当者	副査	教授 佐 藤 典 宏
	副査	教授 福 原 崇 介

学 位 論 文 題 名

ヒト家族性血小板増多をきたす *THPO* 変異の解析および

マウスにおける血小板高値に関する遺伝的考察

(Genetic analysis of the human hereditary thrombocythemia and thrombocythemia in mice)

本論文において、第 1 章では新規の家族性血小板増多症家系において、その原因として、トロンボポエチンをコードする *THPO* 遺伝子の胚細胞変異を同定し、スプライシング異常によってトロンボポエチンの翻訳亢進を介して血小板増多が生じることを示した。第 2 章では既報で家族性血小板増多症の原因として報告されている *THPO* 遺伝子変異の転写産物、mRNA の発現、トロンボポエチンの発現について比較し、それぞれの変異で mRNA の発現、トロンボポエチンの発現に有意差がないこと、点突然変異によって生じた premature termination codon の影響でスプライシング異常が生じること、イントロンの 5 番目の 1 塩基置換でもエクソンスキッピングが生じることが示された。第 3 章では哺乳類の血小板数を規定している因子としてトロンボポエチンの受容体である MPL のアミノ酸配列の違いが影響している可能性が示された。

学位審査では、はじめに副査の福原崇介教授から、遺伝子発現の調節において、プロモーター配列など、遺伝子の転写を調節するシステムがあるのに、たった 1 塩基の置換で破綻してしまうアップストリームオープンリーディングフレームによる翻訳調整が残っている意味について質問があり、申請者は限りある遺伝子の有効利用のためではないかと答えた。また、点突然変異によって内因性のトロンボポエチンが効率よく翻訳される仕組みを臨床応用するとは、どのようなことであるかと問われ、申請者は遺伝子組み換えトロンボポエチン受容体作動薬では抗体ができてしまう可能性があるが、内因性トロンボポエチンでは抗体ができないことが一つの利点であり、マウスで *THPO* の mRNA を投与することによって内因性のトロンボポエチン産生を増大させる実験が成功していることから、本論文で示したような翻訳効率のよい *THPO* の mRNA を投与することで、より効率よく内因性トロンボポエチンを産生させて血小板減少症や再生不良性貧血の治療に応用できる可能性を考えていると答えた。次に、副査の佐藤典宏教授から、論文の要旨において、マウスの血小板数に関する遺伝的考察の部分の流れが不自然であるため、自然な流れの記述にするよう指摘があり、申請者は論文の要旨を自然な形に修正すると答えた。また、本論文の第 1 章における新規性について質問があり、申請者は当該変異に関しては報告があるものの、

その変異がいかなる機序で家族性血小板増多症の発生に寄与するかを明らかにしたという点が、本論文における新規性であると答えた。主査の真部淳教授からは、動物の血球数を示した表の単位をそろえること、血小板増多症家系における、それぞれの患者の検査時点での年齢を加えるよう指摘され、申請者は指摘されたとおりに修正すると回答した。家族性血小板増多症の患者は本当に慢性骨髄性白血病などの血液腫瘍が起こりやすいのかと質問があり、申請者は、家族性血小板増多症そのものが少数の報告しかなく、血液腫瘍を生じる機序に関して詳しいことはわかっておらず、偶然の可能性も全く否定はできないし、あるいは本態性血小板血症でも慢性骨髄性白血病への移行例があることから、恒常的な **JAK-STAT** 系へのシグナルによりゲノムの不安定性が生じるのではないかと答えた。また、アフリカ人の 7%は、家族性血小板増多症の原因となる **MPL Baltimore** の変異を持っているが、そのことによる生存にとって有利なことはあるのかと質問があり、申請者は **MPL Baltimore** の変異を持つことで血小板数が多いことにより、アフリカで流行しているマラリアなどの疫病に耐性を持つのではないかと答えた。

この論文は、希少疾患である家族性血小板増多症の機序解明、及びヒトを含めた動物種間での血小板数を規定する因子の一端を明らかにした点において、高く評価できる、今後の発展的な研究や、得られた知見の臨床面での応用が期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。

