

氏名	加藤 章一郎
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 632 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和2年2月21日
論文題目	骨髄線維症における線維化誘導機序と治療標的の研究
審査担当専門委員	(主査) 東京大学教授 矢 富 裕 東京医科歯科 教授 北川 昌伸 大 学 新潟大学教授 鈴木 利哉

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

骨髄線維症に関する先行研究において、SLAMF7 と CHI3L1 が fibrocyte に高発現していることが網羅的遺伝子発現解析を通じて明らかになった。本研究では、これらの遺伝子が骨髄線維症の発症および進行に関わる機序を明らかにし、新たな検査手法や治療標的を確立することを目的として実施され、次の結果を得た。

単球中の SLAMF7<sup>high</sup> CD16<sup>-</sup>単球の割合が骨髄線維化を伴う患者で上昇し、かつ JAK2V617F の存在と強い相関を認め、単球分画の解析が骨髄線維化のスクリーニングに応用可能であることが示された。また、JAK2V617F 陽性患者における同分画の allele burden が SLAMF7<sup>low</sup> CD16<sup>-</sup>単球の allele burden に比して高値であり、fibrocyte へ分化する割合も高かった。

ロジスティック回帰モデルによる多変量解析の結果、骨髄増殖性腫瘍 (MPN) 患者における脾腫の存在と血清 CHI3L1 値の上昇は骨髄線維化の程度を予測する独立した関連因子であることが判明した。Romiplostim (Rom)を用いた骨髄線維症モデルマウスにおいて、RT-PCR 法で骨髄の *Chi3l1* mRNA の上昇を確認し、その現象は clodronate liposome の投与により改善した。野生型マウスと *Chi3l1* ノックアウトマウスに Rom を用いて骨髄線維化の誘導を行ったところ、ノックアウトマウス群では有意に線維化の程度が軽減しており、骨髄組織の細胞外基質である *Col3a1* と *Acta2* の mRNA 発現も有意に低下していた。また、fibrocyte とヒト fibroblast 細胞株 (HS-5) の非接触系共培養実験では、fibrocyte から分泌された CHI3L1 の濃度依存性に HS-5 株からの *COL1A1*、*COL3A1* の発現が亢進していた。

本研究の成果により、**fibrocyte** における **SLAMF7** と **CHI3L1** が骨髄線維症の発症及び進行に際して重要な役割を担っていることが明らかとなった。**SLAMF7** を標的とする **Elotuzumab** の骨髄線維症に対する臨床応用が期待される。また、骨髄線維症における **CHI3L1** の関与を基礎的な観点から証明した報告は本研究が初めてであり、そのバイオマーカーや治療標的としての臨床応用に向けた今後の発展が期待される。

よって、本論文の学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判定した。