

【目的】クローン性造血の病態と白血病に進展する分子機序を解析する目的でC末欠失型ASXL1変異体(ASXL1-MT)をRosa26座にノックインしたマウスを作成し、Vav-Creマウスと掛け合わせることで造血細胞でのみASXL1-MTを発現するASXL1-MT-KIマウスを作成した。

【方法】ASXL1-MT-KIマウスを、血算、フローサイトメーター、コロニー形成法、骨髄移植モデル、RNAseq、GSEA、ChIPseq、ウエスタンブロット、real-time PCR、CellRox、Mitotracker、 $\gamma$ H2AXのIF、コメットアッセイを利用して解析した。

【結果】ASXL1-MT-KIマウスは若年時には血算は正常であるが、1歳以降には大球性貧血、血球の軽度形態異常、血小板増多を認めた。また出生時に白血病レトロウイルスを感染させると、2ヶ月～15ヶ月で全例急性白血病を発症した。一方、ASXL1-MT-KIマウス由来骨髄細胞に変異型Runx1導入した細胞は移植マウスにおいて6～7ヶ月でMDS/AML発症を誘導した。これらの結果から、ASXL1-MT-KIマウスは前白血病状態でありクローン性造血の良いモデルと考えられた。最近、我々はASXL1-MT-KIマウスの骨髄細胞でミトコンドリア活性化、ROS上昇、DNAダメージ亢進が認められることを見出した。この結果はクローン性造血から白血病の発症頻度が高く、ASXL1-MT-KIマウスが前白血病状態であることと合致した。

次に造血器腫瘍発症の分子機構を調べるためにASXL1-MT-KIマウスを詳細に解析した。造血幹細胞は若年期から減少するが1年以上経つと増加することが判明した。マウスは野生型マウスと比較して早期にミエロイド優位の造血を示し、老化型の造血パターンであった。またクロマチン沈降法/シーケンズ(ChIPseq)で、ASXL1のゲノムへの結合は代表的ヒストン活性化マークであるH3K4me3と強く相関し、ASXL1-MTが存在するとH3K4me3が著しく抑制されることが判明した。ASXL1はEZH2/PRC2と共同して代表的ヒストン抑制マークであるH3K27にメチル基を付加する(H3K27me3)とされていたが、ASXL1とH3K27me3は全体としては相関がなかった。別の抑制マークH2AK119UbはASXL1結合と強い相関を見せた。我々はその後、ASXL1-MTがBAP1と強く結合してBAP1活性を高め、H2AK119Ubの脱ユビキチン化を誘導し、HoxA9、IRF8の発現上昇を介してミエロイド系腫瘍発症に寄与することを明らかにした。これらの結果はASXL1-MTが様々なエピゲノム制御の破綻を介して造血器腫瘍発症に寄与することを示した。

エピゲノム調節において重要な働きをするASXL1の破綻が白血病発症の原因となる

