

【目的】ダウン症群患児の約 10%において、胎生期または出生直後に一過性骨髄異常増殖症 (TMD) を発症する。TMD では、白血病芽球に酷似した細胞が異常増殖すること、また、臓器浸潤による患児の早期死亡もまれではないことから、病態的には急性白血病と鑑別が困難である。TMD は、通常、生後三ヶ月程度で自然退縮するが、TMD 既往を持つダウン症群患児の約 20%程度が数ヶ月後から数年後に、今度は真の巨核芽性白血病 (AMKL) を発症する。この TMD 発症、自然寛解、AMKL 発症の形質転換にどのような分子メカニズムが関与しているかについては、いまだ、詳細は明らかにされていない。近年、TMD や引き続く AMKL のほぼ全例でアミノ末端側の転写活性化領域を欠失した短型 *GATA1* (*GATA1s*) を発現していることが明らかになった。私たちは、*GATA1* がアミノ末端側とカルボキシ末端側にそれぞれ独立した転写活性化領域を持つことを発見し、*GATA1* が二つの領域を巧妙に使い分けて転写調節をしていることを提唱してきた、本研究では、*GATA1s* 変異による白血病発症には、一方の転写活性化領域を欠失したことによる転写調節不均衡が白血病発症に関与するという仮説を検証する。

【方法】*Gata1* 遺伝子破壊マウスに *Gata1* 遺伝子発現制御領域を用いて *GATA1s* を発現させ、*GATA1s* の発現量が異なる複数のマウス系統を樹立し、*GATA1s* 発現量による巨核球への影響、および、AMKL 発症の分子機構を解析する。

【結果】*GATA1s* のみを発現する遺伝子改変マウスは、*GATA1s* 発現量の多寡にかかわらず、全例で胎児肝臓での未熟巨核球の異常増殖をみとめた。この未熟巨核球の異常増殖は思春期までには消失し、成獣期には観察されなかった。一方、*GATA1s* 発現量が少ないマウスは生後 2 ヶ月齢から白血病を発症するが、*GATA1s* 発現量が多いマウスでは白血病を発症しなかった。また、*GATA1s* 発現量が少ないマウスの巨核球は血小板産生能が減弱していたが、*GATA1s* 発現量が多いマウスでは比較的保たれていた。このことは、*GATA1s* は、その発現の多寡にかかわらず、巨核球増殖制御を代償できないこと、一方で、大量の *GATA1s* があれば巨核球分化を代償できるが少量の *GATA1s* では代償できないことを示している。すなわち、*GATA1s* による AMKL 発症には、巨核球分化制御における *GATA1* の調節不均衡が関与していると考えられる。

GATA1s 変異による巨核球分化異常と白血病発症

