

**【目的】**慢性骨髄単球性白血病（CMML）は難治性の血液がんであり、効果的な治療法開発に至る適切な病態モデルが存在しない。われわれは疾患特異的 iPS 細胞化技術を活用してヒト CMML 疾患モデルを構築し、マルチオミクス解析から病態候補遺伝子である *SLITRK4* (SLIT and NTRK like family member 4) を同定した。本研究の目的は、*SLITRK4* の機能や制御遺伝子群について解析し、これまで未解明であった CMML の発症および分化異常の制御に関わる機構を解明し、新規治療薬の開発につなげることである。

**【方法】**ヒト臨床検体を用いて *SLITRK4* の発現量について確認した。正常骨髄マウス細胞、ヒト白血病細胞株に *SLITRK4* を過剰発現させ、増殖能、形態、シグナル伝達経路の活性度について評価した。また、CMML 細胞由来 iPS 細胞、正常骨髄細胞由来 iPS 細胞それぞれについて、RNA 干渉による転写抑制実験を通じて血球分化に及ぼす影響を解析した。

**【結果】**正常マウスの骨髄より採取した幼若造血細胞に *SLITRK4* を過剰発現させメソカルトで培養したが、コロニー形成能、形態、細胞表面抗原についていずれも変化は見られなかった。また、ヒト白血病細胞において *SLITRK4* を過剰発現させ、いくつかのリン酸化シグナル経路について評価したが有意な差は認めなかった。iPS 細胞を血球分化させ、造血前駆細胞（HPC）に *SLITRK4* の shRNA を導入し転写を抑制させると、正常骨髄細胞由来 HPC ではノックダウンの効果がほとんど見られなかったのに対して、CMML 由来 HPC ではコロニー形成能が落ちることを確認した。

ヒト検体での *SLITRK4* の発現量

