

【目的】 近年のシーケンシング技術の進歩に伴い、段階的な遺伝子変異の蓄積が癌化の引き金となることが実証された。また、数理モデルによる疫学データ解析から、各臓器の癌化リスクは組織幹細胞の細胞分裂歴と強く相関することが示され、幹細胞から癌化に至るプロセスは内在性因子と環境因子の影響を受けることが示唆された。しかしながら、幹細胞の機能変容から癌化に至るプロセスにおける細胞自律的または環境依存的因子の相対的役割や分子基盤については生物学的な検討が必要である。造血システムでは、白血病の前段階として白血病化する前の造血幹細胞、いわゆる前白血病幹細胞が遺伝子変異を蓄積しながらクローン化するクローン造血が知られている。本研究では、前白血病幹細胞のクローン出現や進化には炎症反応（炎症ストレス）が深く関与しているという仮説のもと、造血クローナル化に対する炎症ストレスの役割を解析するために実験系の確立とモデルマウスの作製を行なった。

【方法】 造血幹細胞クローンの数とサイズを追跡するため、バーコードDNA配列をランダムにゲノムに挿入するトランスポゾンを採用し、これまでレトロウイルスの検出に使われていた方法を改変してバーコードDNA配列の検出を行なった。また、バーコードDNA配列を条件的にゲノムに挿入するマウスの作製を行なった。

【結果】 バーコードDNA配列の挿入箇所を同定することにより数百の細胞クローンを検出できる感度の高い方法論を確立し、同じバーコードDNA配列を持ったマウスを作製した。

炎症に起因したクローナル造血の出現と進展メカニズム（仮説）

