

論文審査の結果の要旨

氏名 橋 本 修 一

本学位論文は、B リンパ細胞で特異的に発現する新規転写因子 PU.1 related factor (Prf)について、遺伝子の単離及び変異マウスの作成を中心に報告したものである。

Prfは免疫グロブリンκ鎖の組換えおよび発現を制御する3'エンハンサー内のPU.1結合配列に結合する蛋白因子として単離された。Prfは、すでに報告されている転写因子PU.1およびSpi-BとそのDNA結合ドメインにおいて高い相同性を有し、実際にPrf蛋白がPU.1およびSpi-Bと同じ標的DNA配列と相互作用することが報告された。その一方で、DNA結合ドメイン以外の配列はPrfとPU.1はまったく異なっていることが示された。Prf蛋白はPU.1と同様にそれ自身転写活性化能を持つことが示された。さらに、同じくB細胞特異的な転写因子であるBSAP (B cell specific activator protein)がPU.1の転写活性を抑制するのと反対に、PrfとBSAPは協調的に転写活性化を行うことが示された。加えて、PrfはB細胞の分化過程において、pre-B細胞および成熟B細胞でのみ発現するという、PU.1およびSpi-Bには見られない特徴的な発現パターンを示すことが報告されており、これらの結果から、PrfがPU.1やSpi-Bによる遺伝子発現の制御を、分化段階的により詳細に調節する役割を持っていると結論付けられている。

さらに本学位論文においては、Prfの生理的機能の解明を目的とした、遺伝子欠損マウスの作製およびそのB細胞の分化および機能に関する表現型の解析について報告されている。*prf*遺伝子欠損マウスの骨髄中および脾臓中のB細胞集団の細胞数に大きな変化はみとめられず、Prfの欠損はB細胞分化に単独では大きな影響をあたえない

ことが示された。脾臓成熟 B 細胞の各種増殖刺激に対する反応性は正常であるものの、個体レベルの T 細胞依存型抗原反応が減退していることが報告された。さらに、Prf 遺伝子欠損マウスは、無免疫状態における血清中の免疫グロブリン濃度の上昇、高頻度の血清中の抗核抗体の検出といった、自己免疫疾患モデルマウスと類似した表現型を示した。これらの表現型は PU.1 および Spi-B の遺伝子欠損マウスとは異なるものであり、Prf が生体内で PU.1、Spi-B とは異なる機能を持つことが明らかとなった。具体的には、B 細胞と T 細胞の相互作用におけるシグナル伝達系の構築、および未成熟 B 細胞における負の選択の機構の成立に Prf が重要な役割を果たしていると推察されている。

本研究は、ここで新たに同定された Prf を含む、いわゆる PU.1 ファミリー因子による協調的転写制御に、統一的理解を与えるものとして重要である。論文の前半は西住、林、名川、坪井、竹森、坂野との共著として欧文誌に公表されたが、論文提出者が筆頭著者であることから明らかなようにその寄与は十分であると認められた。論文後半部分についても、現在筆頭著者として別の欧文誌に投稿準備中である。

以上の様に、本研究は提出者が中心となって行われたものであり、その内容及び関連分野への寄与を考慮して、博士（理学）の学位を授与出来ると判定した。