

審査の結果の要旨

氏名 菅野 隆行

本研究は、蛋白質の翻訳時あるいは翻訳後調節と翻訳開始における2つの重要な機能、すなわち細胞内蛋白質の N-terminal methionine processing をつかさどる機能と蛋白質翻訳開始因子のひとつである eukaryotic initiation factor 2 の α サブユニットのリン酸化阻害因子として蛋白質翻訳開始阻害をブロックする機能、を持ち、さらに新しい抗癌剤である抗血管新生薬の標的蛋白質として注目されている Methionine aminopeptidase type2(MetAP2)の生体内における発現様式を調べたものであり、下記の結果を得ている。

1. MetAP2 蛋白質の第 224 アミノ酸残基から第 479 アミノ酸残基と Glutathione-S transferase の融合蛋白質を抗原に用いた抗 MetAP2 ウサギポリクローナル抗体(抗 hM 224-479 抗体)と MetAP2 蛋白質の第 135 アミノ酸残基から第 150 アミノ酸残基を合成したペプチドを抗原とした抗 MetAP2 ウサギペプチド抗体(抗 hM 135-150 抗体)を作成し、それぞれが Western blotting、免疫染色で MetAP2 蛋白質と特異的に反応することが示された。
2. ホルマリン固定パラフィン包埋組織薄切切片を用いた免疫染色の結果から、リンパ装置濾胞杯中心 B 細胞に MetAP2 蛋白質が高発現していることを見出した。扁桃特異的な上皮、血管内皮細胞にも中等度の発現が認められた。
3. 127 例の悪性リンパ腫症例における MetAP2 蛋白質の発現を

抗 hM 224-479 抗体を用いて免疫組織化学的に検索した結果、濾胞胚中心由来、あるいは多くがその性格を有すると考えられるバーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫で高率に発現が認められることが示された。悪性リンパ腫においては、MetAP2 の発現は、CD マーカーや、その他の抗原マーカーと同様、ある程度、リンパ腫の由来、あるいは性格を反映していると考えられた。

4. びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫症例 50 例における MetAP2、Bcl-6、CD10 の発現を免疫染色にて検索した結果、MetAP2 と Bcl-6 の発現に相関関係が認められた。
5. 乳腺、大腸、胃、食道、肝の正常上皮組織、癌組織の抗 hM 224-479 抗体による免疫染色の結果から、正常上皮組織における MetAP2 の発現は臓器による差が大きいこと、乳腺正常上皮に MetAP2 の発現が認められること、大腸癌では MetAP2 の陽性率が高いことが示された。

以上、本論文はまだ報告のないヒト組織における MetAP2 の免疫染色の結果から、濾胞胚中心 B 細胞特異的に MetAP2 蛋白質が高発現していることを明らかにした。また悪性リンパ腫においては、MetAP2 の発現がある程度リンパ腫の由来、あるいは性格を反映していることが示された。胚中心 B 細胞、大腸癌、乳腺正常上皮の研究に新たな切り口を見出したという点において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。