

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 藤田 喜一郎

本研究はさまざまな腫瘍において高頻度に変異を認め、また、高頻度の組み換え、増幅の結果、高い遺伝子密度を獲得した、特徴的な染色体領域 1 番染色体長腕バンド 21 の構造を明らかにするために、染色体 1q21 に転座点を有する急性骨髄単球性白血病症例において観察された、希な様式の染色体転座であるジャンピングトランスロケーションの転座点に局在する遺伝子 *hJTB* の周辺領域のゲノム DNA の塩基配列を約 13 kb に渡って詳細に解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 得られた塩基配列を用いたデータベース検索の結果、EST クローンが *hJTB* の 3'末端側に、新規遺伝子 *hJAL* を単離することに成功した。この遺伝子の cDNA は全長 1747 塩基対からなり、ゲノム DNA の塩基配列との比較から、10 個のエキソンおよび 9 個のイントロンで構成されていることが明らかとなった。
2. *hJAL* 遺伝子座周囲には *Alu* 繰り返し配列が多数認められた。*Alu* 繰り返し配列の存在と、遺伝子密度とが相関することが知られており、*hJAL* 遺伝子座周辺領域においても、進化上、高頻度に遺伝子組み換えが起こっていたことが示唆された。
3. *hJAL* は 395 アミノ酸からなる分子量 43.4 kDa の蛋白質をコードすると予想され、予想されるアミノ酸配列から *hJAL* は分子の中央付近に bZIP モチーフを有しており、bZIP ファミリーに属していることが明らかとなった。また、HCF-1 と相互作用することにより、細胞周期に依存した転写制御に関与して

いると考えられている, bZIP ファミリーに属する転写因子の hLZIP と有意な相同性を認めた。

4. 組み換え蛋白質を用いたゲルシフトアッセイで, hJAL が CRE に結合可能であることが明らかとなり, 機能的にも bZIP ファミリーに属していることが明らかとなった。
5. hJAL の塩基配列を用いたデータベース検索の結果, マウスのホモログの単離に成功した。また, 他の動物種においても hJAL のホモログの存在が示唆され, JAL は脊椎生物において広く分布し, 進化上高度に保存されてきたことが明らかとなった。
6. hJAL は前立腺特異的に発現しており, 前立腺癌組織においては発現が消失している傾向にあることが明らかとなった。さらに, アンドロゲン依存性を有する前立腺癌細胞株 LNCaP では発現を認めたが, アンドロゲン非依存性株 PC-3, DU145 では発現を認めないことが明らかとなった。これらの結果から, hJAL が前立腺のアンドロゲンに依存した正常発生, 分化, 増殖に関与している可能性が示唆され, この hJAL の機能の破綻が前立腺の腫瘍化の原因となっている可能性が推測された。
7. サザンハイブリダイゼーションを用いたゲノム DNA の解析により, 前立腺癌症例の一部で, hJAL 遺伝子座内の染色体異変と考えられる DNA 断片を検出した。

以上, 本論文はさまざまな腫瘍において高頻度に変異を認め, また, 高頻度の組み換え, 増幅の結果, 高い遺伝子密度を獲得した, 特徴的な染色体領域 1q21 のゲノム DNA の塩基配列の解析から, 前立腺特異的に発現する新規遺伝子 hJAL を単離し, この遺伝子が前立腺のアンドロゲンに依存した正常発生, 分化, 増殖に関与し, この機能の破綻が前立腺の腫瘍化と関連する可能性を示した。本研究は未だ解明の進んでいない, 前立腺の発生, 分化, および腫瘍化の分子生物学的機構の解明に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。