

審査の結果の要旨

氏名 齋藤 俊樹

Notch 遺伝子ファミリーは進化的に保存された膜貫通型の受容体をコードしており、細胞の運命選択と分化において鍵となる役割を担っている。Notch1 と RBP-J の組織特異的ノックアウトマウスの解析により、Notch1/RBP-J シグナルは T 細胞と B 細胞の振り分けに関与していることが分かっている。哺乳類では 4 つの Notch ホモログが同定されており (Notch1-4)、特に Notch1 と Notch2 は非常に似ているが、Notch2 の解析は不十分である。申請者の研究は、Notch2 の血球分化における機能を解明したものである。

- 1 RNA レベルでの発現を各分化段階でソートした分画の逆転写産物をリアルタイム PCR 法で詳細に調べ Notch1 と Notch3 は未分化 T 細胞に、一方 Notch2 は成熟 B 細胞に特異的に発現していること、また Notch4 は血液細胞では発現が極めて低いことを明らかにした。
- 2 Notch2 ノックアウトマウスは胎生致死であるため、血球分化における Notch の役割は解析不能であった。Cre-loxP による組み換えの手法を用い、組織特異的 Notch2 遺伝子欠損マウス (Notch2 コンディショナルノックアウトマウス) の作成に成功した。
- 3 胸腺内の T 細胞分画は Notch2 欠損胸腺にて正常であり、Notch1 や RBP-J の欠損で認められるで胸腺における B 細胞系の細胞の蓄積は認めないことより Notch2 は Notch1 の様に T/B 系列の振り分けを制御しないことを示した。
- 4 脾臓 B 細胞の表面マーカーの解析、並びに脾臓の免疫染色にて Notch2 は MZB (Marginal Zone B) 細胞分化に必須であり、また B 細胞特異的に Notch2 を欠損させたマウスの作成・解析によりこの欠損は B 細胞の自律的な欠陥によるものであることを示した。

- 5 Notch2 遺伝子が片アレルのみ欠損したマウスの解析において MZB 細胞の分化が部分的に障害されることより Notch2 遺伝子はハプロ不全(haploinsufficiency)を示すことを明らかにした。
- 6 Notch2 欠損により MZB 細胞以外の B 細胞には異常がないことを示した。またその分画において Notch1, 3, 4 の補完的な発現上昇が無いことを示した。
- 7 Notch2 欠損によりターゲット遺伝子の一つである Deltex の発現が消失し、この遺伝子が MZB 細胞分化に関与している可能性を示した。

以上、申請者の研究は、Notch2 のリンパ球分化における役割を明確に示したものである。Notch 遺伝子は血球の発生・分化、造血幹細胞増殖、癌発症にいずれにおいても重要な働きを持つと考えられており、申請者の研究は再生医療・癌治療の発展に大きく寄与するものと考えられる。この点からも学位の授与に値するものと考えられる。