

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 足 立 大 樹

本研究は、遺伝性造血障害とそれに引き続く骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病への高率の移行を特徴とする Fanconi 貧血 (FA) の分子病態について明らかにしようとする試みである。FA の原因遺伝子産物の機能は不明であるが、本研究においては、そのうち FANCA 蛋白に注目し、多数の患者由来変異体の機能解析を通じて、以下の結果を得ている。

1. 21 種類の患者由来 FANCA 変異体を各々 FANCA 欠損細胞株 (GM6914) に導入し、mitomycin C (MMC) 感受性補正能を検討した結果、5 種類 (D598N, Q1128E, T1131A, F1262L, H1417D: Group I) は野生型と同等の補正能を示し、12 種類 (R435C, H492R, L845P, delFQ868-869, R1055L, R1055W, H1110P, delF1135, delW1174, del1239-1243, delF1263, W1302R: Group III) は補正能を喪失し、さらに4種類 (L817P, P1324L, D1359Y, M1360I: Group II) は中間の補正能を示すことを見出した。このことは、FANCA の患者由来変異は、予想に反して、種々の程度の機能障害を生ずることを示したものである。
2. 患者由来 FANCA 変異体の FA 経路再構成能を順次検討したところ、FANCA のリン酸化、FANCC 及び FANCF との相互作用、FANCD2 のモノユビキチン化は、各変異体の MMC 感受性補正能とよく相関していた。このこと

は、各変異体の FA 経路再構成能と MMC 感受性補正能がよく相関することを示したものであり、FA 経路が FA-A 群細胞において MMC 感受性を規定する主要な分子経路であることを検証したものである。

3. 各変異体は、その位置に関わらず、同様の機能障害のパターンを示したことから、FANCA のリン酸化、FANCC/F との相互作用、核移行には、FANCA の高次構造が重要であることを示唆した。
4. FA 経路再構成能が障害された FANCA 変異体の一部 (L817P、R1055L) で核移行が検出された。このことは、FANCA の核輸送の制御が、FA 経路の他の事象とは異なる機序で行われていることを示唆するデータである。
5. 各変異体を導入した細胞での FANCD2 モノユビキチン化は、MMC 感受性と相関して、種々の程度を示した。とくに、Group III 変異体導入細胞でもごく僅かではあるが、D2 モノユビキチン化は検出されたが、一方、mock 細胞では全く検出されなかった。FANCA の null-mutation の homozygote が臨床的に重症型であるとの報告と合わせて考えると、これらの各変異体の機能障害の程度に差があることが、FA の臨床表現型の多様性の原因である可能性を示唆し、極めて興味深い。

以上、本研究は、これまで未解析だった患者由来 FANCA 変異体の機能を明らかにするとともに、FA 経路モデルを検証し、さらに FANCA の機能制御について重要な知見を提供した。これらは、FA の分子病態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。