

審査の結果の要旨

氏名 李 光

本研究はヒト慢性骨髄性白血病（CML）の原因遺伝子である BCR/ABL が急性転化において DNA 修復異常を誘導するメカニズムを明らかにするために、紫外線に対する感受性の高い CHO 細胞系を基本の DNA 修復アッセイ系とし、BCR-ABL によって DNA 修復異常が誘導される過程において制御される遺伝子をクローニングした。そして、クローニングされた遺伝子と BCR-ABL 及び BCR-ABL と結合すると報告のある XPB 遺伝子との相互作用を検討し、下記の結果を得ている。

- 1、基本アッセイ系における 4 種の細胞（CHO-9, 27-1, 27-1/XPB, 27-1/XPB+BCR/ABL）を用い、Differential Display と Northern Blotting での再確認を行った後に、さらに Survival Assay で個々遺伝子の DNA 修復機能を検討したところ、C1D は BCR/ABL の DNA 修復抑制効果を抑えることのできる遺伝子としてクローニングされた。
- 2、C1D の発現を siRNA Knockdown で抑えることによって、正常

細胞である CHO-9 細胞の紫外線感受性は上昇したことから、C1D は正常細胞においても、DNA 修復に重要であることが判明した。

- 3、XPB は C1D の発現を mRNA レベルで誘導する。BCR/ABL はこの誘導を抑制する。さらに、XPB は C1D 蛋白を紫外線照射による Ubiquitin&Proteasome 依存的な分解から守ることが明らかとなった。
- 4、XPB と結合しない BCR/ABL mutant を用いた解析の結果、BCR/ABL が XPB による C1D 発現誘導を抑える際に、XPB との結合が必要である。しかしながら、この結合は、C1D の紫外線照射による Ubiquitin&Proteasome 依存的な分解を促進できないことから、XPB による C1D mRNA の誘導と分解の抑制とのメカニズムは違うと考えられた。

以上、本論文は DNA 修復異常に立脚した急性転化の *in vitro* モデルを確立し、単に急性転化のメカニズムを理解することに留まらず、現在話題になっているチロシンキナーゼ阻害薬とは異なる新たな治療法開拓の基盤を築く方向性を示したので、学位を授与に値するものと考えられる。