

論文の内容の要旨

論文題目 白血病関連遺伝子 Evi-1 の多量体化と機能制御の機構

指導教官 小川誠司 助教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 12 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 仁田 英里子

白血病関連遺伝子 Evi-1 はヒト染色体 3q26 上に存在し、様々な白血病に於いてその近傍で染色体転座を生じる結果、転写産物である Evi-1a 蛋白質の高発現を来たす例が多く知られている。Evi-1a は造血幹細胞腫瘍の形成に促進的に働く白血病関連転写因子であると考えられ、染色体を伴わない白血病症例に於いても Evi-1a 蛋白質の高発現例が認められる。一方で同じ Evi-1 遺伝子から生じるアイソフォームとして同定された Evi-1c (MDS1/Evi-1 と呼ばれる) 蛋白質は、Evi-1a の N 端に PR ドメインと呼ばれる領域を付加した構造を取る。Evi-1c は Evi-1a が持つ個々の機能を持たずむしろ相反する機能を有する。そこで Evi-1c は腫瘍形成活性を持たず Evi-1a とは異なる役割を演じる転写因子であると考えられている。しかし同じ Evi-1 遺伝子から生じるこ

の二つの分子がどのような機構で対照的に機能するのか、詳細は未だ不明である。

筆者はこの二つの蛋白質が機能の差をあらわす機構を考える上で、生体内に存在する多くの蛋白質が多量体を形成して機能していることに注目した。最もよく知られた染色体転座として慢性骨髄性白血病 (CML) 症例に認められる t(9;22) 転座では、キナーゼ蛋白質である c-Abl が二量体形成能を持つ BCR 蛋白質とキメラ構造を形成した結果 BCR/Abl ホモ二量体を形成して c-Abl キナーゼ活性が恒常的に亢進された状態となり、その結果として CML の発症及びその病態の進展に影響を及ぼす。同様の例も数多く知られている。また転写因子に於いても機能を発揮する為に多量体を形成することが必須であるという報告が相次いで成されており、例えば最もよく知られた腫瘍抑制遺伝子である p53 は通常ホモ四量体を形成して働いていることが知られている。そして腫瘍で認められる p53 の欠失変異体は正常の p53 とヘテロ多量体を形成して正常の p53 を優位に阻害することが明らかになっている。

この様に腫瘍形成に働く多くの蛋白質の機能に多量体の形成が様々な役割を果たしていることが推測される為、筆者はこの研究に於いてまず Evi-1a 及び Evi-1c が多量体形成能を有するか否かを検討した。その結果、Evi-1a がホモ多量体を形成することと、それに対して Evi-1c は多量体を形成しないことを明らかにした。更にその機能との関連について調べたところ、Evi-1a の腫瘍活性に重要な役割を持つ TGF- β シグナル抑制機能が Evi-1c では著明に減弱し

ていることが判明した。Evi-1a はコリプレッサー CtBP と協調して TGF- β シグナル抑制に働くが、筆者は Evi-1c がこの CtBP との結合を欠如することを明らかにし、TGF- β シグナル抑制機能の減弱がこの結合の欠如に起因すると考えた。Evi-1a がホモ多量体を形成して CtBP と結合するのに対し Evi-1c がその両方の特性を持たないことから、ホモ多量体の形成と CtBP 結合とが相関関係にあると考えられる。さらに筆者は t(3;21)(q26;q22) 染色体転座で高発現する腫瘍関連蛋白質である AML1/Evi-1 キメラ蛋白質もホモ多量体を形成することを示した。AML1/Evi-1 は Evi-1a が持つ多くの腫瘍形成活性を共有しており、やはり CtBP と結合して TGF- β シグナルを抑制する。この様に Evi-1 関連蛋白質に於いてはホモ多量体形成が CtBP との協調に対して何らかの直接的作用を及ぼし、結果として腫瘍形成促進に重要な機構を担っていることが推測される。さらに Evi-1a によるもう一つの重要な腫瘍形成機構と考えられている AP-1 シグナル伝達の活性化に於いて、Evi-1c は Evi-1a の持つ AP-1 活性を優位に抑制した。同じ Evi-1 遺伝子から発生する二つのアイソフォーム蛋白質である Evi-1a と Evi-1c がこの様に対照的な機能を持つことは、両者が複雑な機構で行う転写制御が白血病発症に関連する可能性を示唆する。そしてその機構の重要な一端を握っているのが、Evi-1a のホモ多量体形成であると考えられる。