

審査の結果の要旨

氏名 仁田 英里子

本研究は白血病の発症に重要な影響を与えている染色体転座で高頻度に生じる転写因子の異常高発現が白血病を発症する機構を明らかにするため、白血病関連遺伝子 Evi-1 の関連蛋白質についてその多量体化と機能の相関関係の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. Evi-1 遺伝子から派生する二つのアイソフォーム Evi-1a 及び Evi-1c がそれぞれ多量体形成能を有するか否かを検討し、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 はこの多量体を形成しないことを明らかにした。更に多量体形成能を持つ Evi-1a について Cross-linking アッセイを行ったところ、Evi-1a が三量体以上の多量体を形成していることが示唆された。
2. 更にその機能との関連について調べる為、Evi-1a の腫瘍活性に重要な役割を持つ TGF- β シグナル抑制機能についてルシフェラーゼレポーターアッセイによって解析したところ、Evi-1c では TGF- β シグナル抑制能が著明に減弱していることを明らかにした。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免疫沈降によって示し、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ことを明らかにした。これらの結果より 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が証明され、ホモ多量体の形成と CtBP 結合とが相関関係にあることを示唆した。

3. 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 CtBP と結合して TGF- β シグナルを抑制する事実と考え合わせると、以上の結果より Evi-1 関連蛋白質に於いてホモ多量体形成が 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示唆された。
4. 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ついてルシフェラーゼレポーターアッセイにより解析を行い、Evi-1a の持つ AP-1 活性を Evi-1c が優位に抑制することを明らかにした。これらの結果より、同じ Evi-1 遺伝子から派生する二つのアイソフォーム蛋白質である Evi-1a と Evi-1c が多様な機能に於いて対照的な役割を持つことを証明した。

以上、本論文は白血病関連遺伝子 Evi-1 から発生する二つのアイソフォーム蛋白質が複雑な機構で転写制御を行って白血病発症に関連する可能性を示し、その具体的な機構として多量体化が腫瘍形成機能に対して重要な役割を果たしていることを明らかにした。本研究は、白血病発症の機構を解明するために重要な貢献を成すものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。