

審査の結果の要旨

氏名 合山 進

本研究は転写因子 AML1 の造血発生における役割の詳細を明らかにするために、造血発生の始原である para-aortic splanchnopleural (P-Sp)領域を培養する実験系を確立し、その系を用いて初期造血発生における AML1 の機能解析を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. 胎生 9.5 日の野生型マウスより採取した P-Sp 領域を造血支持細胞 OP9 細胞上で適切なサイトカインと共に培養すると、血液細胞が産生される。一方、AML1 ノックアウトマウスより採取した P-Sp 領域からは、血液細胞は全く産生されない。このように AML1 ノックマウスでみられる造血発生障害を、試験管内で再現する実験系を構築した。
2. 次に、培養中の AML1 欠損 P-Sp 領域にレトロウイルスをもちいて AML1 遺伝子を導入したところ、造血能が回復した。これにより、造血障害が AML1 の欠損によることが確かめられた。また、造血発生に必要な AML1 の機能ドメインを同定するために、様々な AML1 変異体を用いて同様の実験を行った。その結果、AML1 の転写活性化領域が造血回復能に重要であることが明らかとなった。
3. AML1 は Runx 転写ファミリーの一つであるが、造血発生における Runx 転写因子間の機能重複を調べるために、AML1 欠損 P-Sp に、他の Runx 転写因子 (Runx2, Runx3) をレトロウイルスで導入した。その結果、Runx2, Runx3 にも、AML1 同様の造血回復能があることが明らかとなった。この結果より、造血発生における Runx 転写因子間の機能重複の存在が明らかとなった。

以上、本論文は試験管内で造血発生を再現する系として P-Sp 領域の培養系を確立し、造血発生には AML1 の転写活性化能が必要であることを明らかにした。また、造血発生における Runx 転写因子間の機能重複も証明した。これらの結果及び P-Sp 領域を用いた実験系は、今後の造血発生研究、AML1 研究に大きく寄与するものであり、学位の授与に十分値するものと考えられる。