

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 竹下昌孝

本研究は骨髄性白血病の発症過程において重要な役割を演じていると考えられるキメラ遺伝子 AML1-Evi-1 の機能を明らかにするため、レトロウイルスを用いてマウス骨髄前駆細胞に遺伝子を導入してコロニーを形成させる系にて、AML1-Evi-1 による形質転換能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 の Smad3 あるいは CtBP との結合による TGF- $\beta$  シグナル抑制、AP-1 活性上昇による細胞増殖の促進、JNK の活性阻害によるアポトーシス抑制それぞれに関する機能ドメインを AML1-Evi-1 から欠失させ、マウス骨髄前駆細胞に導入した。野生型の AML1-Evi-1 では骨髄前駆細胞の形質転換が起こりコロニー形成能が延長されたが、機能欠失変異体においては、いずれにおいても形質転換を認めなかった。

このことより、AML1-Evi-1 による白血病発症の機序においては、AML1 の抑制に加えて Evi-1 部分を介した細胞増殖機構が関与していることが示唆された。

2. マウス骨髄前駆細胞を KSL, CMP, GMP の分画に分離して AML1-Evi-1 を導入しコロニーアッセイを行ったところ、KSL 分画のみでコロニー形成能の延長が認められた。KSL, CMP, GMP いずれをも形質転換させる MLL/ENLs との比較からは、KSL から CMP への分化段階において AML1-Evi-1 が関与している可能性が示唆された。

以上、本論文はマウス骨髄前駆細胞において、AML1-Evi-1 による腫瘍化の機序に Evi-1 を介した細胞増殖機構が関わっていることを示し、また形質転換の標的が造血幹細胞分画を含む KSL 分画であることを明らかにした。本研究は白血病の発症機構におけるキメラ遺伝子の分子機序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。