

## 審査の結果の要旨

氏名 伊藤貴浩

申請者の伊藤貴浩が提出した論文の第1章は「序論」、第2章は「マウス S-II 遺伝子の単離と解析」、第3章は「S-II 遺伝子欠損マウスの作出と解析」、第4章は「成体型赤血球の分化異常とその分子機構」、第5章は「成体型造血幹細胞の機能異常」、第6章は「総括と展望」、第7章は「材料と方法」となっている。

第1章では、細胞分化の時空間的制御と転写制御の必要性、遺伝子発現の制御における転写伸長因子の重要性について述べられている。また、研究対象として転写伸長因子 S-II に着目した背景と理由について述べられている。

第2章では、マウス S-II 遺伝子の同定と構造解析についての結果が述べられている。マウスでは S-II 遺伝子に加えて偽遺伝子が1つ存在すること、また両者は異なる染色体上に座乗していることが明らかにされた。

第3章では、S-II 遺伝子欠損マウス系統の作出と解析について述べられている。胚性幹細胞における相同組み換え法によって、S-II 遺伝子のヌル変異を有するマウス系統が作出された。ヘテロ接合体では顕著な異常が認められないが、ホモ接合体は胚発生中期で致死することが明らかにされた。特に、胎児期の主要な造血器官である肝臓の縮小が認められたことから、血球分化に異常がある可能性が述べられている。

第4章では、血球分化異常に関する詳細な解析について述べられている。す

なわち、胎児肝臓における成体型赤血球の分化が、赤芽球段階で停止していることが明らかにされた。また、抗アポトーシス因子 Bcl-xL の発現低下とそれによる赤芽球の細胞死増加が、分化停止の原因となっている可能性が述べられている。

第5章では、造血幹細胞の機能異常について述べられている。S-II 遺伝子欠損胚の肝臓では、造血前駆細胞数・造血幹細胞数が減少していることが明らかにされた。さらに、S-II 欠損胚の造血幹細胞では骨髄再建能が消失していることから、この転写伸長因子が造血幹細胞機能の維持に必須である、と述べられている。

本論文は従来全く不明であった転写伸長因子 S-II の高等動物における役割について、遺伝子ノックアウトマウスを作出して明らかにしたものである。本論文に述べられた申請者の研究成果は、他の様々な転写制御タンパク質の機能に対する理解に対しても大きな波及効果を及ぼすものである。また、血球分化に関する理解にも、大きな貢献をしたと高く評価できる。したがって、申請者伊藤貴浩の研究は、分子生物学、生物系薬学並びに関連する分野への貢献が著しいと評価した。従って申請者伊藤貴浩は、博士（薬学）の学位を受けるにふさわしいと判定した。