

審査の結果の要旨

氏名 永井 純正

本研究は、その高発現が正常核型の急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia, AML)症例の予後不良因子として認識されながら、機能が未知の **BAALC** (brain and acute leukemia, cytoplasmic)について、ノックアウトマウスの作成ならびにレトロウイルスによる過剰発現の系を通じて、下記の結果を得ている。

1. **real-time PCR** 法により、**BAALC** は **wild** マウスの骨髄において未分化な **KSL** 分画で高発現していた。
2. **conventional** ノックアウトマウスを作成し、その表現型を解析したところ、**BAALC** は胎生期における胎盤の組織形成、詳しくは海綿状栄養膜細胞と迷路細胞の成熟に必須であり、メスのノックアウトマウスでは胎生 11.5-12.5 日で胎盤の形成不全により致死となった。一方で、オスのノックアウトマウスは一部がすり抜け、正常に産まれた。
3. **conventional** ノックアウトマウスの胎生 11.5 日における **Yolk sac** を用いた、半固形培地での **colony assay** ならびにフローサイトメトリーにより、**BAALC** 欠失が胎生期造血において細胞周期を回転させ増殖能を亢進させることが明らかとなった。
4. レトロウイルスにより骨髄細胞に **BAALC** を過剰発現させた系を用いたところ、半固形培地での **colony assay** による **in vitro**、骨髄移植による **in vivo** のいずれにおいても **BAALC** 過剰発現細胞の増殖抑制が認められた。マイクロアレイならびに **p53** ノックアウトマウスを用いた解析により、この **BAALC** による増殖抑制の効果は **p53** 経路依存性であることが明らかになった。

まず前半の2つから、本研究により、胎生期の胎盤の組織形成における性別と **BAALC** の役割が明らかとなった。胎盤において **BAALC** が発現していることは以前から知られていたが、**BAALC** の胎盤形成における役割は初めて解明された。また、性別との関連を明確にしたことは、胎盤の形成に重要な役割を担う他の遺伝子においても性別との関連が重要である可能性を示唆する重要な結果である。

また、後半の2つにより、**BAALC** が造血細胞における未分化のマーカであるのみならず、実際に胎生期において細胞周期を負に制御する役割を担っていること、骨髄において **p53** の経路を介して増殖を抑制する働きを持っていることが初めて明らかとなった。

以上より、本研究は **BAALC** の新たな役割を発見したことにより、今後の発生学ならびに正常造血における研究の進展に大きく寄与するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。