

審査の結果の要旨

氏名 榎本 豊

本研究では、B-cell precursor ALL (BCP-ALL) で見られた microRNA125b1 (miR125b1) 領域の染色体異常の解析、miR125b を強発現したマウスの解析、患者サンプルでの miR125b の発現解析を行い、miR125b と造血器腫瘍との関係性の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

- 1、 BCP-ALL における miR125b1 ゲノム領域と IGH 遺伝子領域の染色体異常 (insertion) により、その領域から miR125b が発現することがわかった。
- 2、 B 細胞における miR125b の機能を解析するため、B 細胞で miR125b を強発現するトランスジェニック (TG) マウスを作製した。この TG マウスを長期観察したところ、TG マウスは、造血器腫瘍を引き起こすことがわかった。FACS 解析を行った結果、B220 陽性、CD19 陽性の B 細胞が増えていることがわかった。以上の結果から、この TG マウスは B 細胞性腫瘍を発症している、ということがわかった。
- 3、 次に B 細胞以外の細胞での機能解析を、骨髄移植 (BMT) モデルを用いて行った。その結果、miR125b を導入したマウスでは、BM、脾臓、PB、胸腺 (thymus) において、miR125b を導入した細胞が、有意に増えているという結果が得られた。さらに、AML に対して miR125b がどのように機能するかを検討した。C/EBP α の C 末変異 (C/EBP α -C^m) により AML を発症する、という BMT モデルを用いた結果、miR125b 導入により、AML の発症が早まるという結果が得られた。
- 4、 trp53inp1 というアポトーシス誘導遺伝子の発現が miR125b により抑制されることを見いだした。また実際に miR125b 強発現により、アポトーシスが抑制されることを示した。
- 5、 ヒト造血器疾患における miR125b の発現量を、Real-time PCR により定量解析した。その結果、リンパ球系の腫瘍、また骨髄系の腫瘍においても miR125b の発現が高くなっている症例を見いだした。

以上、本論文は miR125b の発現異常と造血器腫瘍とを強く関連づける結果を報告したものであり、学位の授与に値するものと考えられる。