

岩永 栄作 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

白血病における *TIS11D/ZFP36L2* 遺伝子変異の検討
(Mutation analysis of *TIS11D/ZFP36L2* gene in leukemia)

白血病に関与する遺伝子は、しばしば未分化な血液細胞において発現している。申請者は、白血病の発症には遺伝子異常を伴うことと造血前駆細胞では白血病関連遺伝子の発現が高いことに注目し、白血病細胞株の SNP アレイデータとマウス造血前駆細胞における遺伝子発現パターンを比較して、TIS ファミリー遺伝子の一つである *TIS11D/ZFP36L2* 遺伝子が、高発現している事を見いだした。そして、造血器腫瘍における *TIS11D* の変異の有無とその機能解析を行い *TIS11D* の白血病発症における意義について検討した。

白血病患者の末梢血または骨髓単核球、および白血病細胞株から DNA を抽出し *TIS11D* 遺伝子全体を PCR で増幅後、ダイレクトシーケンスで変異の有無を確認した。細胞株での *TIS11D* コピー数の判定には SNP アレイの解析を併用した。HeLa 細胞でテトラサイクリンオフシステムにより野生型 (*TIS11D^{WT}*) および変異 (*TIS11D^{I373fsX91}*) タンパクを発現させ細胞機能への影響を観察した。その結果、急性骨髄性白血病患者において *TIS11D* の C 端にヘテロ接合フレームシフト変異 (*I373fsX91*) を見出した。さらに、パーキットリンパ腫細胞株である DG75 においては *TIS11D* のヘミ接合変異 (*G107fsX80*) により *TIS11D* の両アリルが不活化されていることを見出した。HeLa 細胞で *TIS11D* を発現させると、*TIS11D^{WT}* は S 期チェックポイント反応と細胞の生育抑制を引き起こした。一方、*TIS11D^{I373fsX91}* の発現ではこれらの反応は減弱していた。興味深いことに、この反応は p53 の増加に対し p21 の発現低下を伴っていた。これらの結果から、*TIS11D* の機能不全が白血病の発症にかかわっている可能性が示された。チェックポイント反応や p21 発現の低下など UV 照射に似た DNA 傷害応答を誘導することから *TIS11D* とこれらのタンパク、とくにヒストンシヤペロンなど S 期の進行にかかわるタンパクとの相互作用が予想される。

審査では、1) *TIS11D* 遺伝子変異を持つ白血病の臨床的特徴、2) 正常細胞における *TIS11D* の発現パターン、3) SNP 解析の他の疾患研究における応用の可能性、4) *TIS11D* は治療の標的になり得るか、5) *TIS11D* 遺伝子改変マウスの特徴、6) 骨髓異形成症候群における *TIS11D* の発現と遺伝子変異、7) エピジェネティックな解析は行わなかったのか、などについての質疑応答がなされ、申請者からは適切な回答と考察がなされた。

本研究は、コンピューター解析により白血病関連遺伝子の候補として *TIS11D* 遺伝子を見だし、実際に *TIS11D* が白血病に関与していることを示した点で臨床的に意義の高い研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 エイズ学 I I I 担当教授

岡田 誠治

審査結果

学位申請者名：岩永 栄作

分野名またはコース名：血液内科学

学位論文題名：

白血病における *TIS11D/ZFP36L2* 遺伝子変異の検討
(Mutation analysis of *TIS11D/ZFP36L2* gene in leukemia)

指 導： 満屋 裕明 教授

判定結果：

(可)

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年 2月 7日

審査委員長 エイズ学III担当教授

審査委員 幹細胞誘導学担当教授

審査委員 分子遺伝学担当教授

審査委員 小児科学担当教授

岡田誠治

江良扶実

尾池雄一

遠藤文夫