

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 森田 剣

本研究は急性骨髄性白血病の発症及びその維持において重要な役割を演じていると考えられるタンパク質である BAALC について、その白血病形成における分子メカニズムの解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ヒト臨床検体を用いた実験において BAALC の発現レベルは白血病細胞において正常細胞に比べ 20 倍程度高いことを明らかにした。
2. 白血病細胞株において BAALC の発現レベルを変化させることで、BAALC は MEK-ERK 経路を特異的に制御することを明らかにした。
3. 酵母を用いた Two-hybrid 法および精製タンパク質を用いた In vitro pull-down assay により BAALC と結合するタンパク質を網羅的に解析し、BAALC は MEKK1 および KLF4 と結合することを明らかにした。
4. 経時的な免疫共沈降法により BAALC は MEKK1 と結合し、ERK の特異的脱リン酸化酵素である MKP3 と ERK の結合を阻害することで MEK-ERK 経路の活性化を維持する働きがあることを明らかにした。
5. 白血病細胞株において恒常的な MEK の活性化は単球系への分化を促進し、この現象は KLF4 の核内移行に依存していることを明らかにした。
6. 白血病細胞株およびヒト臨床検体において、免疫染色により BAALC は KLF4 の核内移行を阻害していることを示した。
7. 免疫不全マウスを用いた実験により、BAALC 高発現白血病において、MEK 阻害剤と KLF4 の核内誘導が相乗的に効果を示すことを明らかにした。

以上、本論文はこれまでほぼ未知であった BAALC の白血病における分子機構の詳細を明らかにしており、今後予後不良な BAALC 高発現白血病患者における新たな治療法開発に貢献すると考えられ、学位の授与に値すると考えられる。