





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1658号	氏 名	Sadik Cigdem
論文審査担当者	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <p>(主査) 教授 今井 浩孝</p> <p>(副査) 教授 清野 正子</p> <p>(副査) 教授 大城 太一</p> <p>(副査) 教授 奥脇 暢</p> </div> <div style="text-align: right;">     </div> </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「Functions of leukemia-associated NUP214-fusion proteins」          (白血病関連 NUP214 融合タンパク質の機能)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>白血病的発症要因のひとつに、染色体の転座による新しい融合タンパク質による発がん機構が提唱されている。これまでに Sadik らのグループは、急性リンパ性白血病において SET と核膜タンパク質 NUP214 の融合タンパク質 SET-NUP214 をまた、急性骨髄性白血病において DEK と NUP214 の融合タンパク質 DEK-NUP214 を見出している。しかしながら、これらの白血病関連 NUP214 融合タンパク質の機能については明らかではなかった。本研究で Sadik 氏は、SET-NUP214 の白血病の発症に関わる 2つの機能を明らかにした。ひとつめは、NUP214 が核孔タンパク質であることから、SET-NUP214 と DEK-NUP214 と特異的に結合する importin や exportin が存在するかを調べたところ、核排出型 (NES) タンパク質を輸送する XP01 (exportin1) と mRNA を輸送する XP05 と特異的に結合すること、また通常 NUP214 は核膜に存在するのに対して、SET/DEK-NUP214 は核内にドット状に存在すること、同様に XP01 も核内にドット状にトラップされ局在することを明らかにした。この XP01 との結合には、SET/DEK-NUP214 の C 末部分のフェルアラニン、グリシン (FG) リピートが必要であることを明らかにした。さらに NES 型タンパク質である IκB は本来なら核から細胞質へ排出され細胞質に存在するが、SET/DEK-NUP214 が発現した細胞では、XP01 が核内にトラップされているため、核内にとどまっていることを発見した。IκB は通常細胞質で転写因子 NFκB と結合しており、TNFα の刺激により IκB が細胞質で分解され、遊離した NFκB が核内に移行し、TNFα に応答する mRNA や白血球の分化誘導に関わる mRNA の発現を誘導する。SET/DEK-NUP214 高発現細胞では通常細胞質に存在するはずの IκB・NFκB 複合体が複合体のまま核内にとどめられてしまい、TNFα の刺激による IκB の分解を抑制し、NFκB の遊離を防ぐことで、NFκB の下流で機能する A20 などの白血球の分化に関与する mRNA の発現上昇を抑制していることを明らかに</p>			

した。このように SET/DEK-NUP214 の高発現は白血球への正常な分化に関与する mRNA の発現を低下させ、分化異常をひきおこす可能性をもつことをはじめて明らかにした。

さらに、Sadik は SET-NUP214 での発現が高い白血病細胞で白血球の分化に関与する HOX タンパク質の発現上昇に注目し、HOX 遺伝子のプロモーターに結合する MLL (ヒストンメチルトランスフェラーゼ) が、SET と結合することが知られていることから、SET-NUP214 と MLL および HOXA10 遺伝子の発現の関連について解析した。その結果、SET-NUP214 は MLL に結合し、DEK-NUP214 は結合しないこと、SET-NUP214 が発現した細胞では MLL が SET-NUP214 と一緒に核内にドット状に存在することを見出した。実際の SET-NUP214 を高く発現する白血病患者でも同様の結果が得られた。また SET-NUP214 は単独および MLL と協調して HOXA10 遺伝子のプロモーター活性を上昇すること、MLL との結合およびプロモーター活性の上昇には SET の酸性アミノ酸領域が必要であることを明らかにした。

このように Sadik は、今回 白血病の発症の原因と考えられる転座により新たに生じた SET-NUP214 が C 末部分では XP01 との結合を介して、また N 末側の SET の酸性領域と MLL を結合することにより、下流の遺伝子の発現を変化させ、白血病の発症に関与することを初めて明らかにした。今後、これらの異常機能を抑制する薬を開発すれば、白血病の治療薬を開発することができるかもしれない。

本研究は SET/DEK-NUP214 の白血病発症メカニズムに関与する新しい機能を明らかにしたものであり、これらの成果はいずれも新奇性、独創性が高く、学位論文は、博士 (薬科学) の学位に十分値するものであると判断し、学位審査を合格と判定した。