

### 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 井本 直人

論 文 題 目

BLNK is a selective target of repression by PAX5-PML in the differentiation block that leads to the development of acute lymphoblastic leukemia


(BLNK は PAX5-PML による分化ブロックが誘導する白血病発症における選択的な標的遺伝子である)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

高橋 雅英 

委員

名古屋大学教授

松下 正 

委員

名古屋大学教授

安藤 雄一 

指導教授

名古屋大学教授

清井 仁 

## 論文審査の結果の要旨

我々は正常な B 細胞に PAX5-PML を導入してマウスへ移植することで、PAX5-PML により白血病が誘導されるマウスモデルを作成した。このモデルにより PAX5-PML が B 細胞の分化ブロックを介して白血病を発症することが証明され、PAX5-PML の分化ブロックには PAX5 の標的遺伝子の中で BLNK の発現抑制が重要であることを示した。また今回のマウスモデルでは PML 機能は障害されておらず亜ヒ酸の効果が認められないことが明らかになった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 当初は造血幹細胞への PAX5-PML の導入を試みたが、マウスの体内で生存が認められず、この段階での導入はリンパ球の発生を障害してしまうと考えた。proB 細胞への導入を行ったところ分化停止をして生存し、白血病化することを証明した。導入後の細胞の表面抗原は B220+、CD43+、CD25+、IgM-であり、proB 細胞であることを示した。
2. 本研究では PAX5-PML によって誘導された白血病に亜ヒ酸の効果は認められなかったが、その原因は PAX5-PML 蛋白の発現が非常に低いためであることが示唆された。今回の実験系では亜ヒ酸と PML の関連を証明できなかったが、PML 融合蛋白の発現が高い実験系での亜ヒ酸は NBs の再構成を介して腫瘍抑制的に働くことや、PML に亜ヒ酸の結合領域があることが報告されており、亜ヒ酸は PML に対して効果がある可能性が高いと考えている。
3. 本研究によって PAX5-PML が PAX5 の BLNK に対する転写活性化能を CD19 と同様に容量依存性に抑制することを示した。B cell receptor (BCR) のシグナル伝達経路において、BLNK はそのノックアウトにより B 細胞分化の障害は報告されているが、増殖への影響は報告されていない。一方で CD19、CD79a はノックアウトにより B 細胞の減少が報告されている。生存に有利な細胞が生き残るという選択が働いた結果、BLNK が著明に低下し、CD19 や CD79a の発現がそこまで低下していない細胞が白血病となったことが示唆される。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するのに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	井本 直人
試験担当者	主査	高橋雅典	山下 正	安藤 雄一
	指導教授	清井 仁		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 遺伝子導入細胞としてproB細胞を選択した理由と、PAX5-PML白血病の分化段階について
2. 亜ヒ酸とPMLとの関連について。
3. PAX5-PMLがBLNKのみを抑制するメカニズムについて。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血液・腫瘍内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。