

## 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 稲垣裕一郎

論文題目

PAX5 tyrosine phosphorylation by SYK co-operatively functions with its serine phosphorylation to cancel the PAX5-dependent repression of BLIMP1:  
A mechanism for antigen-triggered plasma cell differentiation

(SYKによるPAX5のチロシンリン酸化はセリンリン酸化と協調的に作用し、  
PAX5によるBLIMP1の発現抑制を解除する：抗原刺激による形質細胞分化の機構)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査 委員

山下 五 

名古屋大学教授

委員

中村 栄 


名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

指導教授

香井 仁 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、B細胞のB細胞受容体（BCR）シグナル伝達経路において、成熟B細胞までの分化を制御する転写因子であるPAX5に対して、BCRに属するチロシンキナーゼであるSYKがチロシンリン酸化することを示した。さらにSYKによるチロシンリン酸化はセリンキナーゼであるERK1/2によるPAX5のセリンリン酸化と協調的に作用し、形質細胞までの分化を制御する転写因子であるBLIMP1のmRNAの発現抑制を解除することが示唆された。また、PAX5のSYK・ERK1/2によるリン酸化は、ともにBLIMP1 mRNA発現抑制の解除に必要であることが示唆された。これらのSYK・ERK1/2によるPAX5のリン酸化は、BCRシグナル刺激による形質細胞分化の最初の段階であることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ERK1/2によるPAX5のセリンリン酸化が既報に示されている。SYKはチロシンキナーゼであり、PAX5のチロシン残基をリン酸化する。これらのセリンリン酸化・チロシンリン酸化が協調して作用することは、PAX5のチロシン残基・セリン残基に各単独で変異を導入した変異体と比較し、チロシン・セリン双方に変異を導入した変異体でリン酸化が高度に減弱することで示唆された。
2. PAX5のリン酸化によりBLIMP1の転写抑制が解除される機構について、co-repressorであるGrg4とPAX5の協調作用との関連が想定される。PAX5はGrg4を誘導し、Grg4がPAX5に結合してリン酸化され、これによりPAX5の転写活性が抑制されることが報告されている。PAX5のリン酸化は、これらのco-repressorとの相互作用に影響する可能性がある。
3. PAX5プロモーターとIGH遺伝子の融合遺伝子がトランスジェニックマウスにおいて腫瘍を発症することが報告されている。また、BLIMP1の不活性化や過剰な抑制がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫において観察されている。このことから、PAX5のリン酸化の障害がBLIMP1発現の過剰な抑制を通してリンパ腫の原因となりうる可能性が考慮される。

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

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	稲垣 裕一郎
試験担当者	主査		下 玉	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. PAX5のSYKによるチロシンリン酸化とERK1/2によるセリンリン酸化の協調性について
2. PAX5のBLIMP1発現抑制が、リン酸化により減弱される機構について
3. PAX5の変異/異常が悪性リンパ腫の発症につながる可能性について

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。