




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第 193 号	氏 名	劉 建偉
論文審査担当者	主 査 教授	山口 芳樹	
	副 査 教授	藤村 務	
	副 査 教授	顧 建国	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>急性骨髄性白血病 (AML) でよく変異する遺伝子 Fms-like チロシンキナーゼ 3 (FLT3) の最も良く生じる膜近傍ドメインの内部タンデム重複 (ITD) 変異とチロシンキナーゼ ドメイン (TKD) 変異がある。それぞれのタンパク質の安定性、細胞局在化、細胞内シグナル伝達が異なっている。このメカニズムを理解するために、劉 建偉 (リュウ ジェンウエイ) 氏は、近接依存性標識法を用いて、FLT3-ITD または TKD と特異的に相互作用するタンパク質を解析し、質量分析によって同定した。</p> <p>同定した分子の中に、FLT3-ITD と特異的に相互作用する分子 BRCC36 が見つかった。BRCC36 は蛋白質に付加されたリジン 63 結合ポリユビキチン鎖を特異的に加水分解する脱ユビキチン化酵素である。siRNA 法を用いて BRCC36 の発現を抑制すると、ITD の発現量、下流シグナル STAT5 のリン酸化及び細胞増殖が減少した。一方、野生型や TKD 発現細胞では BRCC36 発現抑制の影響は認められなかった。さらに、BRCC36 の阻害剤であるチオルチン処理により、ITD 細胞のみ細胞増殖の抑制とアポトーシスが誘導された。さらに、BRCC36 により脱ユビキチン化される部位を検討したところ、ITD 変異体の膜近傍ドメイン (内部タンデム重複領域) に位置する 609 位のリジン残基が特異的に認識されることがわかった。</p> <p>これらのことから、BRCC36 が FLT3-ITD の特異的な調節因子であり、BRCC36 に対する感受性の違いが FLT3-ITD の安定化に関係する AML の予後(再発・難治性)に影響を与えるものと考えられる。BRCC36 の働きを制御することで、悪性度の高い FLT3-ITD 変異体の治療抵抗性の克服につながる事が期待される。</p> <p>劉氏は、これらの研究成果を原著論文として Cancer Science に筆頭著者として発表していることも含め、博士論文に相応しいと判断する。</p>			