




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第170号	氏 名	段 程伟 (Duan, Chengwei)
論文審査担当者	主 査 教授	山 口 芳 樹	
	副 査 教授	東 秀 好	
	副 査 教授	顧 建 国	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>Chengwei Duan氏は糖鎖修飾の一つであるフコシル化に着目し、フコシル化がFLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3) 受容体のシグナリングに及ぼす影響を詳細に調べた。</p> <p>FLT3は糖タンパク質であり、受容体型チロシンキナーゼの一種である。急性骨髄性白血病患者の約3分の1はFLT3遺伝子に変異をもっており、FLT3は造血において重要なシグナル分子として機能している。しかしながら、FLT3のN型糖鎖がその活性化におよぼす役割は不明であった。Duan氏は、まずFLT3野生型と変異型の糖鎖構造をグリコシダーゼおよびレクチンを用いて調査した。その結果、野生型と変異型でN型糖鎖構造が異なることを示した。また造血前駆細胞であるpro-B細胞株Ba/F3細胞にFLT3を発現させたところ、フコシル化が著しく上昇することを見出した。フコシル化とFLT3の関係を調べるために、コアフコシル化を担うフコース転移酵素 (FUT8) を欠損させた造血前駆細胞をCRISPR/Cas9システムにより樹立した。驚くべきことに、FUT8を欠損させた造血前駆細胞では、サイトカインIL-3に依存しない細胞増殖が認められた。FUT8を発現する通常のBa/F3細胞では増殖にIL-3が必要であることから、コアフコシル化が細胞の増殖を制御していることが実験的に示された。実際、FUT8を欠損させた細胞では、自発的にFLT3のチロシンリン酸化が進行していた。また、架橋剤を用いた実験からFLT3の2量体化がリガンド非依存的に起こっていることを示した。</p> <p>以上より、Duan氏はFLT3のコアフコシル化が細胞内シグナリングの制御に関わっていることを明らかにした。本知見は急性骨髄性白血病の治療の一つの方向性を示すものであり、非常に意義のある研究である。</p> <p>Duan氏は、これらの研究成果を原著論文として FASEB Journal 誌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>			