

氏名	伊藤達男
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 2868 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	SYT, a partner of SYT-SSX oncoprotein in synovial sarcomas, interacts with mSin3A, a component of histone deacetylase complex (滑膜肉腫で検出される転座型融合遺伝子SYT-SSXのパートナー遺伝子SYTの蛋白はヒストン脱アセチル化酵素複合体の一因子であるmSin3Aと結合する)
論文審査委員	教授 大塚愛二 教授 吉野 正 助教授 森 秀治

#### 学位論文内容の要旨

滑膜肉腫は15? 40歳にかけて発症する軟部肉腫であり、分子遺伝学的特徴として相互転座 t(X; 18)(p11.2; q11.2)の結果により生じるSYT-SSX融合遺伝子の形成が認められる。我々は yeast two-hybrid assayを行いSYT蛋白もしくはSSX蛋白と結合を示す新たな因子を検索した結果、SYT蛋白がヒストン脱アセチル化酵素複合体の構成物であるmSin3Aと結合する事を発見した。この両者の結合はmammalian two-hybrid assayおよびin vitro翻訳蛋白を用いた pull-down assayでも確認された。欠失型SYT遺伝子を用いてmSin3A結合領域を検討したところ、SYTのN末端側93アミノ酸領域と187アミノ酸から転座切断部位までの領域がmSin3Aとの結合に必要であることが判明した。mSin3AはhBRM/BRG1を介したSYTのレポータープロモーターの転写活性化を抑制する事がLuciferase assayにより明らかになった。我々の結果は、mSin3Aを含むヒストン脱アセチル化酵素複合体がSYTを介した転写活性を調節する事を示唆している。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、滑膜肉腫細胞において確認されている SYT-SSX 融合遺伝子に着目し、SYT 蛋白がヒストン脱アセチル化酵素複合体の構成物である mSin3A と結合することを新しく発見したものである。さらに欠失型 SYT 遺伝子を用いて、mSin3A との結合領域を特定し、Luciferase assay を用いて mSin3A が hBRM/BRG1 を介した SYT のレポータープロモーターの転写活性化を抑制することを明らかにしたものである。この研究によって明らかとなったことは、同遺伝子の分子生物学的機能的意義の解明、同肉腫の病態解明と治療応用への可能性の道を開くもので、価値あるものである。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。