

氏名	多林孝之
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 3299 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学（一）専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Characterization of the short isoform of Helios overexpressed in patients with T-cell malignancies (T細胞性造血器腫瘍において過剰発現が認められる Helios short isoformの機能解析)
--------	--

論文審査委員	教授 吉野 正 教授 清水 憲二 助教授 富澤 一仁
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

我々はヒト造血器腫瘍における転写因子 Helios の発現を解析し、T細胞性造血器腫瘍において Helios の short isoform である Hel-5 が過剰発現していることを報告した。そこで今回、我々は Hel-5 の機能解析を行った。免疫沈降法とゲルシフト法では Hel-5 は Helios と同じ Ikaros 遺伝子ファミリーである Ikaros, Aiolos の full length isoform と複合体を形成しその DNA 結合能を阻害することが示された。プロモーターアッセイでは以前の報告と異なり、Ikaros 遺伝子ファミリーの full length isoform では転写活性は上昇せず、むしろ抑制された。一方、Hel-5 では転写活性は抑制されず、リプレッサーとしての機能を欠いていることが分かった。Hel-5 と Ikaros 遺伝子ファミリーの full length isoform と混合すると、Hel-5 は用量依存的に full length isoform のリプレッサーとしての機能を阻害した。これらの結果より Helios が造血器腫瘍の発症機構に重要な役割を果たしていることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は Helios の short form の Hel5 の機能解析を行ったものである。免疫沈降法とゲルシフト法では Hel5 は Helios と同じ Ikaros 遺伝子ファミリーである Ikaros, Aiolos の full length isoform と複合体を形成し、DNA 結合能を阻害した。プロモーターアッセイでは以前の報告と異なり、Ikaros 遺伝子ファミリーの full length isoform では転写活性は上昇せず抑制した。一方 Hel5 では転写活性は抑制されずリプレッサーとしての機能を欠いていた。Hel5 と Ikaros 遺伝子ファミリーの full length isoform と混合すると Hel5 は用量依存性に後者のリプレッサー機能を阻害した。これらの結果より Helios が造血器腫瘍の発症機構に重要な役割をしていることが示唆された。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、Helios short form の役割について重要な知見を得たものと評価される。

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。