



Title	FIP1L1を介して生じる白血病融合遺伝子FIP1L1-RARA, FIP1L1-PDGFRの機能解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	岩崎, 純子
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第11204号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/55715
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2076
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Junko_Iwasaki_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 岩崎 純子

主査 教授 野口 昌幸
審査担当者 副査 教授 豊嶋 崇徳
副査 教授 藤田 博美
副査 教授 佐邊 壽孝

学位論文題名

FIP1L1 を介して生じる白血病融合遺伝子 FIP1L1-RARA, FIP1L1-PDGFR α の機能解析
(Functional analysis of FIP1L1-RARA and FIP1L1-PDGFR α ; the leukemogenic fusion genes associated with FIP1L1.)

FIP1L1 を介する 2 種類の融合遺伝子 FIP1L1-RARA、FIP1L1-PDGFR α の FIP1L1 の白血病発症への関与において、FIP1L1-RARA では FIP1L1 の FIP1motif がホモ 2 量体形成に必要な機能領域であることを同定し、FIP1L1-PDGFR α では FIP1L1 を介して会合する PIAS1 による SUMO 化修飾により、細胞増殖が促進されること、また、SUMO 化修飾の阻害は FIP1L1-PDGFR α 依存性細胞増殖を抑制することを報告した。

この論文の内容に関してまず副査の佐邊壽孝教授から、FIP1L1-PDGFR α を原因遺伝子とする慢性好酸球性白血病の発症頻度について質問され、申請者は、発症頻度の低い、稀な疾患であると回答した。次に、稀な疾患の上、治療薬として確立しているチロシンキナーゼ阻害剤存在下での FIP1L1-PDGFR α に対する新規分子標的治療の研究への意義について質問があり、申請者は、チロシンキナーゼ阻害剤耐性化の問題、SUMO 化修飾と他疾患発症との関連性を含めて、SUMO 化修飾を標的とした治療薬の臨床応用を視野とした研究は有用であると回答した。

副査の藤田博美教授から、学位論文の記載について、実験結果で「発現」と表現すべきではない箇所があるので、確認・修正するよう指導を受けた。さらに、実験結果で材料の投与量を記載するよう指導を受けた。FIP1L1-PDGFR α 依存性細胞のアポトーシス誘導について、FIP1L1-PDGFR α と FIP1L1-PDGFR α T674I 変異体間でのギンコール酸 50 μ M でのアポトーシス割合の差の解釈について質問があり、申請者はギンコール酸非存在下で既に viability に差があるため、実験結果から両者間に差があるかは判断できないと回答した。また、細胞増殖活性の実験において、FIP1L1 は形質転換活性を高めると表現したことへの質問があり、申請者は IL-3 依存性が非依存性へ変化したことを形質転換と定義したが、正確な表現ではないため修正すると回答した。

副査の豊嶋崇徳教授から、FIP1L1-RARA において FIP1 モチーフでのホモ 2 量体形成によりレチノイン酸応答が抑制されることのルシフェラーゼアッセイ以外の方法での確認の有無を質問され、ルシフェラーゼアッセイ以外は施行していないため他方法でも検討すると回答した。

最後に主査の野口昌幸教授より、ウェスタンブロット法を用いた実験において FIP1L1-PDGFR α と PIAS1 共発現下では、imatinib 投与により、強制発現させた PIAS1 の発現レベルは変化したが、内在性 PIAS1 の発現レベルが変化しなかったことへの解釈に質問があり、申請者は内在性 PIAS1 の発現レベルも軽度変化しているように見える。しかし、強制発現させた PIAS1 と内在性 PIAS1 で何故このように差があるか現時点で回答できないため、再度検討すると回答した。また、抗 PDGFR α 抗体を用いたウェスタンブロット解析で、強制発現させた FIP1L1-PDGFR α を検出する際には、FIP1L1-PDGFR α か内在性 PDGFR α かを判別して記載するよう指導を受けた。さらに、SUMO 化阻害剤により細胞内のタンパクの安定化などの機能を担う SUMO 化を抑制してしまうことへの正常組織への影響についての質問があり、申請者は SUMO 化阻害剤は正常組織でも重要な機能を担う分子を阻害するため、毒性が問題となるが、プロテアソーム阻害剤のように開発当初は臨床応用は困難とされた薬剤も、*in vivo* では重篤な副作用なく、ヒトの疾患に幅広く使用されている例をあげ、今後は SUMO 化阻害することへの影響について *in vivo* での評価が必要と回答した。また、PIAS1 のリン酸化部位についての質問があり、申請者は質量解析も行ったが、リン酸化部位の同定に至らなかったと回答した。次に、PIAS1 の FIP1L1-PDGFR α による局在の変化についての質問があり、申請者は現在免疫染色で検討中であると回答した。

この論文は FIP1L1 を介する 2 種類の白血病原因融合遺伝子において、FIP1L1-RARA では初めて FIP1L1 の機能領域を同定し、FIP1L1-PDGFR α では細胞増殖促進経路として FIP1L1 と会合する PIAS1 による SUMO 化修飾の関与を明らかにした点で高く評価され、今後、FIP1L1-PDGFR α 陽性白血病において SUMO 化経路が新たな治療法への発展へとつながることが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。