

| | |
|--------------|---|
| Title | Lack of the Polycomb-group gene rae28 causes maturation arrest at the early B-cell developmental stage |
| Author(s) | 時政, 定雄 |
| Citation | 大阪大学, 2001, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/42627 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

| | |
|------------|--|
| 氏名 | ときまさだお雄 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 第 16078 号 |
| 学位授与年月日 | 平成13年3月23日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻 |
| 学位論文名 | Lack of the <i>Polycomb</i> -group gene <i>rae28</i> causes maturation arrest at the early B-cell developmental stage (ポリコム遺伝子群 <i>rae28</i> 欠損によるB細胞の分化異常) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 岡田伸太郎 (副査) 教授 宮坂 昌之 教授 金倉 讓 |

論文内容の要旨

【目的】

ポリコム遺伝子群 (PcG) は、複合体を形成し染色体の高次構造を通じて、Hox 遺伝子群の発現を制御し、発生過程における位置情報の維持を担っている。rae28遺伝子 (rae28) は、ショウジョウバエ PcG のひとつ polyhomeotic のマウスホモログであるが、本研究では rae28 の遺伝子欠損マウスを作成して、リンパ球系細胞の発生分化を観察するとともに、同遺伝子のヒト相同遺伝子 RAE28 遺伝子と、小児リンパ性白血病 (ALL) の病因との関連を検討した。

【方法】

rae28欠損マウスは周産期致死であるので rae28欠損マウスの胎仔胸腺、肝、および脾を用いて FACS 解析を行い、胎仔胸腺器官培養法により T 細胞の、胎仔肝細胞とストローマ細胞 ST2 との共培養法により B 細胞の発生分化過程を観察した。また、rae28欠損胎仔肝細胞を致死線量照射したマウスに移植してキメラマウスを作製し、造血機能を再構築しリンパ球の分化を観察した。次に、ヒト正常骨髄細胞から CD19⁺sIgM⁺ と CD19⁺sIgM⁻ 分画をソーティングし、RAE28 遺伝子の発現を RT-PCR 法を用いて調べ、さらに小児の急性リンパ性白血病43例 (うち41例は B precursor ALL) における同遺伝子の発現を検討した。

【結果】

1. ホモ接合体の脾細胞で sIgM 陽性細胞が減少しており、新生仔期においてはヘテロ接合体の脾細胞でも sIgM 陽性細胞が減少していた。胎仔肝細胞とストローマ細胞 ST2 との共培養およびキメラマウスでプロ B 細胞からプレ B 細胞に至る段階で成熟障害を認めた。IL-7 レセプターの発現に異常はなかったが、ホモ接合体だけでなくヘテロ接合体においても胎仔肝細胞のプレ B 細胞 colony assay では CFU-IL-7 の低下を認めた。
2. rae28欠損マウスの胎仔胸腺器官培養では、野生型に比べ CD8⁺T 細胞と TCR $\alpha\beta$ ⁺細胞が軽度減少していたが、一応の T 細胞の成熟を認めた。
3. ヒト正常骨髄において CD19⁺sIgM⁺ および CD19⁺sIgM⁻ 分画のどちらにも RAE28 遺伝子の発現がみられたが、調べた小児急性リンパ性白血病患者43例中4例においてヒト同遺伝子の発現の消失を認めた。

【総括】

rae28 は B 細胞の分化段階早期において重要な役割を担っている。さらに、RAE28 遺伝子はヒト白血病細胞におい

て欠失、転座等が高頻度に認められる12p13に存在し、われわれの解析結果は RAE28遺伝子の発現消失が小児急性リンパ性白血病の発症に関っていることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

本論文はポリコム遺伝子群のひとつ rae28遺伝子欠損マウスのリンパ球系細胞の発生分化を観察し、同遺伝子のヒト相同遺伝子 RAE28遺伝子と、小児リンパ性白血病の病因との関連を検討したものである。著者らは、rae28欠損マウスの胎仔胸腺、肝、および脾を用いて FACS 解析を行い、器官培養法により T細胞の、肝細胞とストローマ細胞 ST 2 との共培養法により B細胞の発生分化過程を観察した。また、rae28欠損胎仔肝細胞を致死線量照射したマウスに移植してキメラマウスを作製し、造血機能を再構築しリンパ球の分化を観察した。さらに RT-PCR 法を用いて小児の急性リンパ性白血病43例における RAE28遺伝子の発現を検討した。結果は、脾細胞で sIgM 陽性細胞が減少しており、肝細胞とストローマ細胞 ST 2 との共培養およびキメラマウスでプロ B細胞からプレ B細胞に至る段階で成熟障害を認めた。IL-7レセプターの発現に異常はなかったが、プレ B細胞 colony assay では CFU-IL-7の低下を認めた。器官培養では、胸腺細胞が減少していたが、一応の T細胞の成熟を認めた。小児急性リンパ性白血病患者43例中4例においてヒト同遺伝子の発現の消失を認めた。以上より rae28は B細胞の分化段階早期において重要な役割を担っていることが示された。また RAE28遺伝子はヒト白血病細胞において欠失、転座等が高頻度に認められる12p13に存在することから、同遺伝子は注目され、本論文は学位に値すると考える。