

(4)

氏名(生年月日)	カガ 風 間 啓 至
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第 323 号
学位授与の日付	平成 12 年 2 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Ecotropic viral integration site-1 is activated during, and is sufficient for, neuroectodermal P19 cell differentiation (EVI-1 遺伝子は P19 細胞の神経外胚葉への分化過程で活性化され, それを誘導する)
論文審査委員	(主査) 教授 溝口 秀昭 (副査) 教授 岩田 誠, 高桑 雄一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

急性白血病の原因遺伝子の一つである EVI-1 はマウスの胎児発生の過程で末梢神経系および中胚葉となる細胞群に発現し, 血球系以外の分化にも広く関与していると考えられている. 本研究は胎児性癌細胞株を用いて EVI-1 遺伝子の胎生期の分化過程に対する役割を明らかにすることを目的とした.

〔対象および方法〕

マウスの胎児性癌から樹立された細胞株 P19 にレチノイン酸 (RA) を添加し神経外胚葉に分化誘導し EVI-1 遺伝子の発現をノーザンブロット法で解析した. またリポフェクション法により P19 細胞に EVI-1 遺伝子を導入し, 神経系分化マーカーである Mash-1, NeuroD, Ngn1, TrkA の発現を免疫組織学的手法および半定量的 RT-PCR 法を用いて検討した.

〔結果〕

P19 細胞に RA を添加して神経外胚葉に分化させると EVI-1 は 4 日目をピークに一過性の発現を認めた.

EVI-1 遺伝子を発現させたクローンは神経外胚葉への分化を示し, 神経系への分化の際に発現する MAP2 蛋白質の発現を認めた.

EVI-1 遺伝子導入クローンにおいて, Mash1 は常に発現が認められたが, NeuroD, Ngn1 はクローン間で発現に差が認められた.

〔考察〕

EVI-1 遺伝子は神経外胚葉系への初期分化に重要な遺伝子と考えられる.

〔結論〕

白血病原因遺伝子の一つである EVI-1 遺伝子は神経分化の方向づけに関与していると考えられる.

論文審査の要旨

本論文は、白血病発症に関与する EVI-1 遺伝子の神経系への分化における機能を明らかにすることを目的とした研究である。マウスの胎児性癌から樹立された細胞株 P19 にレチノイン酸を加えて培養し、神経細胞への分化を誘導し、その際に EVI-1 遺伝子が一過性に発現することを認めたこと、P19 細胞へ EVI-1 遺伝子を導入することによって神経系への初期分化を誘導できたことなどから、EVI-1 遺伝子が神経分化の方向付けに関与している可能性を示した学術上意義のある論文と考える。

主論文公表誌

Ecotropic viral integration site-1 is activated during, and is sufficient for, neuroectodermal P19 cell differentiation (EVI-1 遺伝子は P19 細胞の神経外胚葉への分化過程で活性化され、それを誘導する)
Cell Growth & Differentiation Vol 10 565-573
頁 (1999 年 8 月発行) Kazama H, Koder T,

Shimizu S, Mizoguchi H, Morishita K

副論文公表誌

- 1) Ins (21;8) の染色体異常を呈し、AML 1-MTG 8 (ETO) キメラ mRNA の発現を認めた急性骨髄性白血病 (M2). 臨血液 37(11):1297-1302(1996)
風間啓至, 青山 雅, 鮫島勇一, 寺村正尚, 増田道彦, 泉二登志子, 岡田美智子, 溝口秀昭