

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

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 $\alpha$  の機能解析  
(Functional analysis of FIP1L1-RARA and FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ; the leukemogenic fusion genes associated with FIP1L1.)

FIP1L1 を介する白血病原因融合遺伝子の解析により、FIP1L1-RARA では FIP1L1 の FIP1 motif がホモ 2 量体形成に必要な領域であることを同定し、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  では PIAS1 による SUMO 化修飾により細胞増殖が促進され、増殖抑制には SUMO 化阻害剤が有用であることが報告した。

この論文の内容に関して副査の佐邊壽孝教授から、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  陽性白血病は稀な疾患である上、標準治療薬存在下での新規治療研究の意義について質問があり、申請者は現治療の問題点や他疾患への応用を挙げ、臨床応用へ向けての研究は有用と回答した。

副査の藤田博美教授から、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  野生型と T674I 変異体でのギンコール酸 50  $\mu$ M でのアポトーシスの差の解釈について質問があり、申請者は両者に差があるかは判断できないと回答した。

副査の豊嶋崇徳教授から、FIP1L1-RARA でのホモ 2 量体形成能とレチノイン酸応答抑制能との関連の確認法について質問があり、申請者は他法での検討も考慮すると回答した。

主査の野口昌幸教授より、FIP1L1-PDGFR $\alpha$  発現下での imatinib 投与による内在性 PIAS1 の発現レベルの解釈について質問があり、申請者は回答困難のため再度検討すると回答した。また、SUMO 化阻害剤の正常組織への影響について質問があり、申請者は今後 in vivo での評価が必要と回答した。

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 $\alpha$  では細胞増殖促進経路として SUMO 化修飾の関与を明らかにした点で高く評価され、今後の白血病治療の貢献が期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、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。