

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	多田 陽郎
論文担当者	主査 金澤 伸雄
	副査 黒田 悦史
	副査 石戸 聡
学位論文名	ヒト B 細胞における BAP1 の機能解析
論文審査の結果の要旨	
<p>悪性中皮腫において体細胞変異の関連が報告されている腫瘍抑制遺伝子の一つである BRCA1-associated protein-1 (BAP1)に着目し、これまで報告のなかったヒト B 細胞での機能について、ノックアウト細胞株を用いて検討した研究である。BAP1 は体内で広く発現する脱ユビキチン化酵素であり、DNA 損傷応答と修復、細胞周期の進行、アポトーシス、転写制御など多くの細胞機能制御に関与する。本研究においては、過去の報告の通り <i>BAP1</i> ノックアウト B 細胞でも細胞増殖が抑制されたが、過去の報告と異なり DNA 修復能とアポトーシス誘導能には有意な変化を認めなかった。BAP1 の細胞機能については様々な細胞種について多くの報告があるが、結果に一貫性がなく、同一細胞においても分化・成熟レベルの違いでその作用が異なることが報告され、転写制御因子としての BAP1 機能の多様性がうかがえる。さらに、<i>BAP1</i> ノックアウト B 細胞での遺伝子発現について RNA-seq 解析により網羅的に解析したところ、免疫機能に関わるサイトカイン・ケモカインの遺伝子発現に大きな影響が見られ、それらの変化は RT-PCR でも確認され、さらに BAP1 の再導入により一部発現が回復することが確認された。特に、<i>BAP1</i> ノックアウト B 細胞においては、TNFα とともに、B 細胞の走化性に関わるケモカインである CCL19 とその受容体である CCR7 の産生量も著しく変化していたことから、BAP1 はこれらのサイトカイン・ケモカインの産生制御を介して B 細胞の分化・成熟に寄与すると考えられた。ヒト B 細胞を用いた本研究では、これまで BAP1 で研究されてきた腫瘍細胞とは転写制御遺伝子群が異なるために、DNA 修復やアポトーシスへの影響に違いを生じたものと考えられた。</p> <p>本研究の結果、サイトカイン・ケモカインの産生制御異常を介したリンパ球の分化成熟異常という、BAP1 機能喪失の新たな病的意義が見いだされ、今後悪性中皮腫などの臨床に役立つ可能性も考えられることから、本研究は学位に値すると評価された。</p>	