

第 44 回 生体制御学セミナー

埼玉県立がんセンター・埼玉大学生体制御学コース交流セミナー

白血病融合遺伝子の機能解析と RNA 医工学

神津 知子 先生

埼玉県立がんセンター・臨床腫瘍研究所

日時:2012年10月18日(木)16:00~17:00

場所:理工学研究科棟7階 国際セミナー室

要旨

ヒト急性骨髄性白血病で最も多く見られる染色体転座の一つに 8:21 転座がある。t(8:21)では、*AML1 (RUNX1)* 遺伝子と *MTG8 (ETO, RUNX1T1)* 遺伝子が融合し、融合タンパク質 AML1-MTG8 が発現する。AML1 は造血細胞に必須の転写因子で、N 末端 RUNT 領域で特異的 DNA 配列を認識する。一方、MTG8 は転写抑制因子である。AML1-MTG8 では、RUNT 領域にほぼ全領域の MTG8 が連結し、AML1 の標的に特異的な転写抑制因子となる。私たちは AML1-MTG8 の機能を解析する目的で、mRNA の融合部位に特異的な siRNA をデザインし、t(8:21)をもつ白血病細胞株にレトロウイルスベクターをもちいて shRNA 発現遺伝子を導入することで、AML1-MTG8 ノックダウン細胞株を得た。AML1-MTG8 のノックダウンによって白血病の自己再生能や幹細胞の表面マーカーが減少し、単球、好中球への分化傾向を示した。cDNA マイクロアレイによって遺伝子発現の変化を解析した結果、SOX4 転写因子が大きく減少していた。次に同じ白血病細胞で SOX4 をノックダウンしたところ、AML1-MTG8 ノックダウンと一部を除いて同様の表現系を示した。したがって、SOX4 が AML1-MTG8 の下流の因子として働くことが示唆された。また一方で、私たちは RNA アプタマーを用いて AML1-MTG8 を特異的に認識するセンサーの開発を行っている。これまでに得られた RUNT アプタマーの構造解析や MTG8 アプタマーによる AML1-MTG8 タンパク質定量法の開発状況を合わせて紹介する。

問い合わせ先:足立 明人(内)4355

akihito@mail.saitama-u.ac.jp