

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	第 4 号	氏 名	Yadav Gnaneshwar Varadaraju
審 査 委 員		主 査 氏 名	森下和広
		副 査 氏 名	下田和哉
		副 査 氏 名	西野光一郎
[論文題名]			
Ribosomal protein deficiency causes Tp53-independent erythropoiesis failure in zebrafish. International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 49:1-7 (2014)			
[要 旨]			
<p>Diamond-Blackfan 貧血(DBA)は、乳児期に発症する赤血球造血のみが障害される先天性の赤芽球癆である。病因遺伝子の遺伝子座が第19番染色体長腕(19q13)に存在し、さらに原因遺伝子がリボソームタンパク質(RP)の遺伝子変異に依存していることが示されているが、なぜ赤血球系の異常が主として出てくるのかその機構については不明な点が多い。リボソーム異常が起こるとp53系統が活性化されることが知られているため、この赤芽球癆とp53活性化との関連をゼブラフィッシュの系を用いて検討した。Rpl35aもしくはrps24をwtゼブラフィッシュにおいてknockdownすると赤血球分化異常と形態異常が起こるが、p53knockdown系およびp53欠失ゼブラフィッシュにおいては、同様の実験で形態異常のみは回復したが赤血球分化異常の回復は起こらなかった。そこでアミノ酸であるロイシンもしくはアルギニンを投与し、mTORC下流の全体的なリボソーム合成系を活性化させたところ、赤血球分化異常が一部回復することが示された。mTORC阻害剤であるRapamycinを同時に投与すると、この効果がなくなることから、リボソーム合成系を活性化が赤血球分化異常の本質であることが示唆された。分子生物学的、生化学的分析が実験の全体を通して全くなされていないので、果たして実験系がうまく動いているのかどうかは不明なところも多いが、結果は綺麗にまとめられている。この論文は大学院博士課程の学位に値するものと考えられる。</p>			