

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 白幡 瑞穂

論 文 題 目


Altered EZH2 splicing and expression is associated with impaired histone H3 lysine 27 tri-Methylation in myelodysplastic syndrome

(骨髄異形成症候群における EZH2 遺伝子の選択的スプライシングと発現の異常は、ヒストン H3K27 のトリメチル化の異常と関連する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

木村 宏 


名古屋大学教授

委員

山下 乙 


名古屋大学教授

委員

中村 孝男 

名古屋大学教授

指導教授

清井 仁 

論文審査の結果の要旨

今回、MDS 患者の骨髄細胞において *EZH2* のスプライシングが多様性に富む可能性が確認され、蛋白の解析からも正常な *EZH2* の発現が減少している可能性およびヒストンメチル化酵素としての機能も低下している可能性が示唆された。発症や病態との関連の確認までは至らなかったが、このような現象は他の遺伝子では報告は少なく、昨今のエピジェネティック関連の研究の進行に伴いさらに明らかとなっていく可能性もある。

本研究に対し、以下の点を議論した。





① *EZH2* 遺伝子の変異は、多くの悪性腫瘍で報告されており、異常は酵素活性部位に集中していることがわかっている。一方 MDS では標的遺伝子と結合するためのユニットなど、遺伝子全域にわたり変異が認められており、集中箇所が少ないのが特徴である。酵素の機能は腫瘍の種類によって機能上昇型、機能低下型の両方が報告されており、MDS では低下型と推測されてきた。今回の研究で認められた選択的スプライシングでも機能低下が推測される変異が確認されており、結果的には遺伝子変異と同様の現象が生じていると考えられる。*EZH2* の多様な選択的スプライシングが他の悪性腫瘍でもみられるのかどうか、とても興味深いと考えるところである、

②今回は発現が低い症例については検討できていないが、検討した症例の半数は発現が高くはなく、今回使用したプライマー部位を欠損したクローンが含まれるかどうかの検討もできていない。発現が低い症例では、*EZH2* の発現が低いこと自体が MDS の病態と関連があるのではないかと考えている。異常なものが発現していることよりも、正常なものが発現していないことに意味があるのではないかと推測する。

③芽球をソートした細胞を用いることでさらに詳細に検討する必要もある。ただ、MDS は腫瘍細胞の割合が少ない症例や、一見芽球に見えない細胞が腫瘍細胞である症例もあること、また腫瘍細胞が単クローンではない症例も認められるため、whole の検体における結果にもなんらかの意味はあるのではないかと考える。MDS のように腫瘍細胞の割合が少ない場合は腫瘍細胞に対して検討をするのは難しい。網羅的解析では判別出来ない変異をどのように検討していくかは今後の課題である。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	白幡瑞穂
試験担当者	主査 木村宏  小下 弘  中村 繁  指導教授 清井 仁 			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. *EZH2*遺伝子変異の報告との関連はどうか。
2. *EZH2*発現が低い症例についてはどう考えるのか。
3. MDSでは腫瘍細胞の割合が少ないのに、wholeのRNAで調べていることの結果に意味があるのか。この解析は正常細胞を調べただけではないのか。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血液・腫瘍内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。