

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 鈴木 喬悟

論 文 題 目

MEF2D-BCL9 Fusion Gene Is Associated With High-Risk Acute B-Cell Precursor Lymphoblastic Leukemia in Adolescents

(若年高リスク B 前駆細胞性急性リンパ性白血病に関連した *MEF2D-BCL9* 融合遺伝子)

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

西川 尚嘉



名古屋大学教授

委員

若林 俊彦



名古屋大学教授

指導教授

高橋 義行



論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、再発治療抵抗性の急性リンパ性白血病（ALL）患児59例の白血病細胞を用いて RNAシーケンス解析を行った結果、4例で新規 *MEF2D-BCL9* 融合遺伝子を同定した。臨床的特徴、および遺伝子発現解析から、*MEF2D-BCL9* は ALL の固有の一群を特徴づける遺伝子異常で、予後不良と関連することが明らかになった。*MEF2D-BCL9* を既存の ALL 細胞株 NALM-6 に強制発現させると、細胞増殖が促進され、ALL 治療のキードラッグである副腎皮質ステロイドへの抵抗性が生じた。一方で、患者由来の初代培養細胞を用いた *in vitro* の薬剤感受性試験により、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、プロテアソーム阻害剤などの分子標的薬の抗腫瘍効果が確認された。以上より、*MEF2D-BCL9* は、高リスク ALL を同定する分子マーカーとして有用で、また、分子標的治療のターゲットとなる可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *MEF2D-BCL9* の機能の本質は、*MEF2D* の C 末端の切断により生じる転写活性の異常亢進と考えられる。*MEF2D* の融合パートナー遺伝子は、*BCL9* 以外にも複数報告されている。*BCL9* は Wnt シグナル伝達経路に関わる転写因子であるが、*MEF2D-BCL9* 陽性例の遺伝子発現解析では、この経路との関連が示されなかった。
2. *HDAC9* は *MEF2D* の下流の標的遺伝子であるため、*MEF2D* の転写活性亢進により直接的に発現が上昇したと考えられる。
3. マウス pro-B 細胞を用いた同種骨髄移植モデル、およびマウス未分化骨髄細胞を用いた colony replating assay で、*MEF2D-BCL9* のもたらす白血病原性と自己複製活性が報告されている。
4. 同様の細胞形態を示すバーキット白血病では、細胞質に脂肪空胞が存在することが知られているが、*MEF2D-BCL9* 陽性 ALL 細胞における細胞質空胞の意義は明らかになっていない。
5. *MEF2D-BCL9* を予後不良因子としてリスク層別化に組み入れ治療を強化すること、および新規治療を導入することが必要である。この研究で有効性が示唆された、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤やプロテアソーム阻害剤などの分子標的薬を併用した化学療法が有望と考えられる。

本研究は、ALL の分子病態を解明し、治療成績の向上を目指す上で、重要な知見を提供した。

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	鈴木 喬悟
試験担当者	主査	木村 宏	西川 博	若林 俊彦
	指導教授	高橋 義行		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MEF2D-BCL9におけるBCL9の役割について 2. HDAC9の発現亢進の機序について 3. マウスモデルにおける白血病原性について 4. 白血病細胞でみられた細胞質空胞の意義について 5. MEF2D-BCL9陽性ALLの治療について <p>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、小児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。</p>				