

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 平野 大希

論 文 題 目


Chromosomal translocation-mediated evasion from miRNA induces strong MEF2D fusion protein expression, causing inhibition of PAX5 transcriptional activity

(MEF2D 融合タンパクの高発現は、染色体転座によってマイクロRNAの制御を回避することで引き起こされ、PAX5 の転写活性を抑制する)

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

松本 正 

名古屋大学教授

委員

高橋 義行 

名古屋大学教授

指導教授

清井 仁 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2





MEF2D 融合遺伝子 (MEF2D-HNRNPUL1、MEF2D-BCL9) は急性リンパ芽球性白血病の約 5% に認められることが近年明らかにされたが、白血病化の機序は明らかにされていなかった。本研究によって、MEF2D 融合タンパクは染色体転座によってマイクロ RNA の制御を回避することで高発現が引き起こされ、さらに PAX5 に、高発現となった MEF2D 融合タンパクと HDAC4 が結合し、PAX5 の転写機能抑制を介して B 細胞分化障害をきたすことで、白血病化に寄与していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 野生型 MEF2D と MEF2D 融合遺伝子を比べるとタンパク発現に差があるだけでなく、機能・働きが異なることを明らかにした。野生型 MEF2D は B 細胞の分化に必要な不可欠な転写因子として、PAX5 と結合して B 細胞分化を正常に進める働きがあることが 2016 年に文献報告されている。一方、MEF2D 融合遺伝子になると、本研究結果より、PAX5 と結合して、さらに HDAC4 に結合して (野生型に比べ 2 倍以上結合親和性が高い)、PAX5 の転写機能抑制を介して B 細胞分化を障害するために重要な役割を果たしていると考えられた。PAX5 の転写機能抑制能に関しては MEF2D 融合タンパクのタンパク発現量依存性であること、また HDAC4 との結合に関しては MEF2D 側に比べ融合パートナー (HNRNPUL1、BCL9) 側に結合親和性が高いことも明らかにした。
2. これまで融合パートナーは HNRNPUL1、BCL9 以外に複数、文献報告されているが、現時点では全て、MEF2D-HNRNPUL1 のブレイクポイントである 336 番目のアミノ酸より N 末端側にブレイクポイントがあり、MEF2D-HNRNPUL1 の MEF2D 遺伝子領域より長い融合遺伝子は報告されていないので、本研究内容と矛盾はないと考えている。例えば他に SS18 の報告がされているが、HNRNPUL1 と同部分がブレイクポイントになっている。その他に報告のある融合パートナーは全て、同部分か、その部分より N 末端側にブレイクポイントがある (短い) ものである。
3. 本研究では治療に関しては検討していないので、正確な回答はない。ステロイド抵抗性かどうか不明である。ただ、本研究結果を治療へつなげるという視点で考えると、高発現になったタンパクを degradation する (分解・低下させる) 薬剤が治療薬として有力な候補となり得ると考えている。その他の作用機序の薬剤も共同研究者がすでに研究を進めており、今後結果が明らかにされる見込みである。

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	平 野 大 希
試験担当者	主査	木 村 宏 	副査 <sub>1</sub>	平 野 大 希 
	副査 <sub>2</sub>	高 橋 義 行 	指導教授	清 井 仁 
(試験の結果の要旨)				
<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"> <li>1. 野生型MEF2Dと融合遺伝子の機能・働きの違いについて</li> <li>2. HNRNPUL1、BCL9以外の他の融合パートナーでも同様の機序かどうかについて</li> <li>3. 本研究結果より、MEF2D融合遺伝子陽性急性リンパ芽球性白血病に対する有効な治療、また治療中にステロイド抵抗性が誘導される機序について</li> </ol> <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、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。</p>				