

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 山本 秀行

論 文 題 目

ZNF384-fusion proteins have high affinity for the transcriptional coactivator EP300 and aberrant transcriptional activities

(ZNF384融合タンパクは転写コアクチベータEP300に対する高親和性を有することで標的遺伝子の転写活性亢進化に関与する)

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 下 正 

名古屋大学教授

委員

豊 岡 伸 哉 

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

今回、*ZNF384* 融合遺伝子による B 細胞前駆急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) の発症機序を解明するため、分子生物学的手法を用いて *ZNF384* 融合タンパクの機能解析を行った。網羅的 RNA シークエンスの結果から、*ZNF384* 融合遺伝子陽性 ALL 特異的に高発現している *SALL4* および *ID2* を転写標的候補として選出し、細胞株内で *ZNF384* 融合遺伝子により *SALL4* および *ID2* の遺伝子発現が誘導されることを示した。*SALL4* および *ID2* のエンハンサー領域における *ZNF384* 融合タンパクの結合部位の同定を試み、*ZNF384* 融合タンパクによる標的遺伝子の転写活性化亢進の機序がヒストンアセチル化酵素である EP300 との結合親和性上昇による可能性があること、また *ZNF384* 融合タンパクと EP300 との結合領域が *ZNF384* 融合タンパクの *ZNF384* 領域である可能性があることが示され、これらが *ZNF384* 融合タンパクに共通した機序である可能性が示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. *ZNF384* 融合遺伝子は 15-24 歳のフィラデルフィア染色体陰性 BCP-ALL 症例 54 例 (ALL202-U コホート) のうち 16.7% という高頻度で認められる。マウス前駆プロ B 細胞に *EP300-ZNF384* 融合遺伝子を導入すると、B 細胞分化停止を起こし、100 日程度の待機期間を経て ALL を発症することが示されており、*ZNF384* 融合遺伝子が強い白血病原性を有することは確からしいと考えられる。*ZNF384* 融合タンパクは、*ZNF384* 全長の N 末端側に融合パートナーが融合するという共通の構造を有しており、この構造が白血病化に重要な役割を果たしていると考えられる。
2. *ID2* は B 細胞分化を制御する *TCF3* および *PAX5* の抑制因子であり、B 細胞分化因子を抑制することで B 細胞分化障害に関わっていると考えられる。また、*SALL4* は胚幹細胞の自己増殖能と多分化能を維持するために必須の転写因子であり、*SALL4* のトランスジェニックマウスでは骨髄異形成症候群を経て急性骨髄性白血病を発症するという報告がある。*SALL4* がリンパ球分化障害に関与する機序は未解明であり今後の検討課題であるものの、*SALL4* の幹細胞能維持に関わるという機能からは B 細胞分化障害に関与する可能性は十分あり得ると考えられる。
3. *ID2* および *SALL4* の *ZNF384* 融合タンパク結合部位を同定した実験において、同定した結合部位を削った変異や結合部位を塩基置換したコンストラクトは作製していない。直接的に結合部位を同定するためには、*ZNF384* 融合遺伝子陽性の ALL 細胞を用いて ChIP シークエンスを行うことが有用と考えられるが、技術的に困難であった。

本研究は、*ZNF384* 融合タンパクの機能において、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	山本 秀行
試験担当者	主査	木村 宏	副査 ₁	山下 正
	副査 ₂	豊岡 伸哉	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"> 1. ZNF384融合遺伝子陽性急性リンパ性白血病の臨床病態における特徴について 2. ZNF384融合タンパクの転写標的候補であるSALL4およびID2のリンパ球分化障害において果たす機序について 3. SALL4およびID2のエンハンサー領域におけるZNF384融合タンパク結合部位の同定について <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、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>				