

審査の結果の要旨

氏名 田中庸介

本研究は B 細胞性急性リンパ性白血病の原因遺伝子異常の一つとして同定された *DUX4* 融合遺伝子の機能を明らかにするために、*DUX4* 融合遺伝子をもつ細胞株である NALM6 を主に用いてエピゲノミクス解析により標的遺伝子の探索を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ChIP-seq により *DUX4* 融合蛋白のゲノムへの結合部位及びその塩基配列を解析したところ、*DUX4* 融合蛋白は野生型の *DUX4* と同一の結合モチーフを有していた。また、*DUX4* 融合蛋白の結合部位は主にイントロン領域、インタージェニック領域に位置し、結合部位に活性化ヒストン修飾を伴っていた。
2. RNA-seq の解析により *DUX4* 融合遺伝子をノックダウンすることで発現が変動する遺伝子群を見出し、それらの一部は遺伝子領域への *DUX4* 融合蛋白の結合を伴っていた。また、変動遺伝子群は *DUX4* 融合遺伝子陽性の白血病に特有に上昇している遺伝子群と合致していた。
3. *DUX4* 融合蛋白と野生型の *DUX4* との標的遺伝子を比較したところ、野生型の *DUX4* の標的遺伝子と考えられる遺伝子への *DUX4* 融合蛋白による転写活性は低下していた。
4. ATAC-seq 解析を行い、*DUX4* 融合遺伝子をノックダウンすることでオープンクロマチン領域が変動する部位を解析したところ、*DUX4* 融合蛋白結合部位では *DUX4* の結合によりクロマチンがオープンになっていることが分かった。また、*DUX4* 融合蛋白結合部位の一部は新規のエンハンサーを形成しており、それらのターゲット遺伝子の一つである *BCL2* はノックダウンにより NALM6 の細胞数減少を認めた。
5. *DUX4* 融合遺伝子をノックダウンして上昇する遺伝子群には B 細胞の分化に関わる遺伝子が多く含まれており、*DUX4* 融合遺伝子はこれらの遺伝子を抑制することで分化抑制に働いていることが示唆された。

以上より本論文は *DUX4* 融合遺伝子をもつ細胞株である NALM6 のエピゲノム解析から、*DUX4* 融合遺伝子陽性 B 細胞急性リンパ性白血病における *DUX4* 融合遺伝子による転写制御について明らかにした。*DUX4* 融合遺伝子の機能についてはこれまで未知であり、このクラスの白血病の病態解明に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。