

## 論文の内容の要旨

論文題目 Investigation of therapeutic target of DNMT3A-mutant acute myeloid leukemia (DNMT3A 変異陽性急性骨髄性白血病に対する新規治療標的の探索)

氏名 鈴木 雄太郎

DNMT3A は急性骨髄性白血病で最も高頻度に認められる遺伝子変異の一つであるが、ドミナント・ネガティブ変異のためこれまで阻害剤を始めとした標的治療が行われてこなかった。本研究ではこの変異に着目し、合成致死の観点から DNMT3A 変異陽性 AML において、生存・維持において依存する分子学的機構を明らかにし、新規治療標的を見出すことを目的とした。

まず DNMT3A 変異を有する OCI-AML2, OCI-AML3 細胞株の同変異を、CRISPR-Cas9 システムを用いた遺伝子編集により野生型へと修復した細胞株を作成した。これらの細胞株は増殖やコロニー形成能に明らかな変化はみられなかった。次に、この改変細胞株と元の細胞株に対してゲノムワイド CRISPR-Cas9 ノックアウトライブラリーを用いて、細胞増殖および生存に関わる遺伝子群のスクリーニングを行った。元の DNMT3A R882 変異陽性である OCI-AML3<sup>Mut</sup> 細胞株と、改変した OCI-AML3<sup>WT</sup> 細胞株で、sgRNA のリード数の変化がみられる遺伝子群を抽出したところ、OCI-AML3<sup>Mut</sup> 細胞株において依存度が比較的高い遺伝子が複数抽出された。

以上から、DNMT3A 変異陽性 AML において、DNMT3A 変異そのものは AML の増殖には必須ではないと考えられるが、一方でスクリーニングの結果からは、特定の遺伝子が DNMT3A 変異陽性 AML にとって DNMT3A 野生型 AML よりも依存度が高い可能性があり、合成致死をきたす遺伝子として治療標的になるかもしれない。クロマチンリモデリング因子である INO80C はそうした傾向を持つ候補遺伝子の一つとして挙げられ DNMT3A 変異陽性 AML を含めた一部の白血病において治療標的となる可能性がある。