

論文の内容の要旨

論文題目 Investigation for a novel therapeutic target in acute myeloid leukemia with monosomy 7 (モノソミー7を有する急性骨髄性白血病に対する新規治療標的の検討)

氏名 松田 健佑

7番染色体のモノソミーは、急性骨髄性白血病で最も高頻度に認められる染色体異常であり、不良な予後と関連しているが、現在までに特異的な治療法はなかった。私たちは7番染色体上の遺伝子の中には複数のエピゲノム修飾遺伝子があることに着目し、7番染色体を欠失することで低下したそれらの機能を、他染色体上のエピゲノム修飾遺伝子が補っていて治療標的になるのではないかと考えた。そこで、モノソミー7を有する白血病細胞株とコントロール細胞株を用いて、エピゲノム修飾遺伝子（53遺伝子）をロックダウンし、細胞生存に及ぼす影響を評価した。その結果、モノソミー7白血病特異的に細胞生存率を低下させる遺伝子として、EEDとBRD4の2遺伝子を同定した。

EEDはPRC2の構成因子であり、shRNAを用いてEEDを阻害するとモノソミー7白血病特異的にアポトーシスが誘導されることを見出した。興味深いことに、阻害剤を用いてEEDとPRC2の結合を阻害した場合には細胞生存率の低下は軽度にとどまっていた。この結果から、EEDの作用機序としてPRC2非依存的な機序が示唆された。近年、EEDが同じくポリコム複合体であるPRC1にも結合していることが明らかになっている。そこで、阻害剤を用いてPRC1活性を阻害したところ、モノソミー7白血病特異的に細胞生存率を低下させ、アポトーシスを誘導することを見出した。さらに、EED阻害への感受性を高める7番染色体上の責任遺伝子としてGTF2Iを同定した。GTF2Iロックダウン下では、EED阻害への感受性が高まっており、アポトーシスが誘導されていた。定量PCRを用いた解析ではGTF2IとEEDは相補的に抗アポトーシス遺伝子であるBCL2の発現を維持している可能性が示された。以上より、EEDとGTF2Iが抗アポトーシス作用において合成致死関係にあり、それゆえモノソミー7でEEDが治療標的になりうる可能性が考えられた。

EEDと同様、阻害剤(JQ-1)やshRNAを用いてBRD4の活性を阻害すると、モノソミー7白血病細胞で特に細胞生存率を低下させることを確認した。我々はJQ-1の感受性を高める7番染色体上の遺伝子として、MLL3とMLL5を同定した。BRD4とMLL3、MLL5共通の標的としてc-MYCとCCND1を同定し、モノソミー7においてはこれら遺伝子をターゲットとして細胞周期の回転が顕著に抑制されていることを見出した。

以上より、我々は実験を通じてモノソミー7白血病においてEEDとBRD4が細胞生存に重要な役割を果たしており、治療標的になりうることを見出した。