

[課程－2]

## 審査の結果の要旨

氏名 松田 健佑

本研究は難治性である 7 番染色体のモノソミーを伴う白血病に対して、合成致死性という概念を用いて新しい治療標的を見出すことを試みており、下記の結果を得ている。

1. ヒストン修飾遺伝子に着目した siRNA によるスクリーニングで、モノソミー7 白血病細胞特異的に細胞生存率を低下させた遺伝子として EED と BRD4 を同定した。
2. 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、EED と GTF2I は相補的に BCL2 の発現維持に関わり抗アポトーシス効果を担っている可能性が示唆された。
3. 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が示された。
4. BRD4 阻害への感受性を増強する 7 番染色体上の責任遺伝子として、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、本研究はモノソミー7 白血病において EED と BRD4 が有望な治療標的となりうることを示している。本研究は、これまで有望な治療法のなかったモノソミー7 白血病に対して、新しい治療法の開発に寄与することが期待される。

よって本論文は博士 (医学) の学位申請論文として合格と認められる。