

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1852 号

*EP300-ZNF384* fusion gene product up-regulates *GATA3* gene expression and induces hematopoietic stem cell gene expression signature in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells

(*EP300-ZNF384* 融合遺伝子は BCP-ALL 細胞において *GATA3* 遺伝子発現を上昇させ造血幹細胞様の遺伝子プロファイルを誘導する)

谷口 明德 (やぐち あきのり)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

小児 B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病 (BCP-ALL) において、*Zinc finger protein 384 (ZNF384)* 関連融合遺伝子を持つ一群がおよそ 3-4%を占めていることが最近明らかとなっている。その中でも、*E1A-binding protein 300 (EP300) -ZNF384* 融合遺伝子が BCP-ALL のおよそ 1%を占めている。*EP300-ZNF384*をはじめとした *ZNF384*関連融合遺伝子を認める BCP-ALL は、造血幹細胞に類似した遺伝子プロファイルを呈し、免疫学的表現型では CD10 の発現が低下し、かつ CD33 や CD13 等の骨髓球系抗原が陽性であることが特徴である。しかしながら、上記のような特徴的な形質を示す分子機序は不明である。そこで、本研究では *EP300-ZNF384* 融合遺伝子を BCP-ALL 細胞株である REH 細胞にレトロウィルスベクターを用いて導入し、マイクロアレイ解析により造血幹細胞様の遺伝子プロファイルが誘導されることおよび *GATA-binding protein 3 (GATA3)* 遺伝子の発現が増加することを示した。また、*EP300-ZNF384* 融合遺伝子を HEK293 細胞に発現させることで *GATA3* のプロモーター活性が有意に高まることをレポーター遺伝子アッセイにより示した。以上の結果から、*EP300-ZNF384* 融合遺伝子の発現により *GATA3* の発現が増加することが、造血幹細胞様の遺伝子プロファイルと特徴的な免疫学的表現型を呈する誘因となっていることが示唆された。