

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)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、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 3-4% を占める新たな亜群として同定された *ZNF384* 関連融合遺伝子陽性症例が、造血幹細胞に類似した遺伝子プロファイルや、CD10 発現低下かつ骨髄球系抗原陽性という免疫学的表現型の特徴を呈する分子機序について、代表的な *EP300-ZNF384* 融合遺伝子についてマイクロアレイおよびレポーター遺伝子アッセイを用いて解明を試みた解析である。その結果、マイクロアレイ解析によって BCP-ALL 細胞株 REH に *EP300-ZNF384* 融合遺伝子を発現させることで造血幹細胞様の遺伝子プロファイルが誘導されるとともに *GATA3* が高発現すること、レポーター遺伝子アッセイによって *EP300-ZNF384* 融合遺伝子を発現させることで *GATA3* プロモーター活性が上昇することを示した。*GATA3* は特定の状況下で B 前駆細胞の骨髄球系への分化を誘導することおよび造血幹細胞の多能性に関与することから、*EP300-ZNF384* 融合遺伝子が *GATA3* の発現を上昇させることによって BCP-ALL が造血幹細胞様の遺伝子プロファイルを呈し、特徴的な免疫学的表現型を呈する可能性を初めて明らかにした意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。