

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 植田 航希

本研究は、ポリコム群複合体 2 (PRC2) に対する阻害剤および short-hairpin-RNA (shRNA) を用いて、急性白血病発症における PRC2 の役割を明らかにすることを試みた研究であり、下記の結果を得ている。

1. PRC2 の主要なコンポーネントである EZH2 の阻害剤 3-deazaneplanocinA (DZNep) は、MLL 遺伝子転座を持つ白血病細胞株やマウス骨髄由来不死化細胞に対して、他の種類の遺伝子変異を持つ白血病細胞株や不死化細胞と比較して強い増殖抑制効果を有することが示された。
2. MLL-AF9 不死化細胞に対して DZNep を添加すると、ヒストン H3 リジン 27 のトリメチル化 (H3K27Me3) が阻害され、細胞にアポトーシスを生じるが、この際 p16, p18, p21, p27, FBX032 などのアポトーシス・分化関連遺伝子の発現が上昇していることが示された。
3. MLL-AF9・MLL-ENL 白血病細胞を二次移植したマウスに対して、DZNep を投与すると生存期間が延長し、白血病細胞中の白血病幹細胞分画の比率が減少し、骨髄の細胞においても HeK27Me3 が抑制されていることが示された。また、白血病細胞における p16 の発現が上昇していた。一方、TEL/PDGF  $\beta$  R-IRES-AML1/ETO (TPAE) 白血病細胞の二次移植では、DZNep 投与によってマウスの生存期間は延長しなかった。
4. EZH2 に対する shRNA を感染させた MLL-ENL 白血病細胞を二次移植した場合にも、DZNep 投与と同様に、生存期間の延長・H3K27Me3 の抑制・白血病幹細胞分画の減少・p16 の発現上昇が得られることが分かった。
5. p16 をノックダウンすることで、DZNep によるマウス MLL/ENL 白血病モデルの生存延長効果が消失し、shEZH2 による MLL/ENL 不死化細胞のコロニー数減少も、一部キャンセルされることが示された。
6. MLL 関連白血病において、EZH2 抑制が有効に増殖を阻害する理由は検討中である。MLL 融合蛋白と PRC2 の直接結合ではないことが示されたため、p16 の発現上昇に対する感受性が

MLL 関連白血病において強い可能性が高いと考えられる。

以上、本論文はこれまで解析されていなかった、PRC2 阻害剤の *in vivo* における抗白血病作用を明らかにし、特に MLL 関連白血病において、PRC2 が治療標的として重要であることを示した。同時に、MLL 関連白血病において、EZH2 が p16 の抑制を介して白血病の維持に重要な役割を果たしている可能性を示唆している。本研究は、これまで *in vitro* の解析が主流であった PRC2 阻害剤の作用を *in vivo* 白血病モデルで詳細に解析しており、学位の授与に値するものと考えられる。