

A histone H3.3K36M mutation in mice causes an imbalance of histone modifications and defects in chondrocyte differentiation

阿部, 周策

<https://hdl.handle.net/2324/4475004>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	阿部 周策			
論文名	A histone H3.3K36M mutation in <i>mice</i> causes an imbalance of histone modifications and defects in chondrocyte differentiation			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副査	九州大学	教授	目野 主税
	副査	九州大学	教授	中島 康晴

論文審査の結果の要旨

ヒストンのリシンからメチオニンへの変異(K-to-M 変異)はヒトの悪性腫瘍のドライバー変異として同定されてきた。興味深いことに、これらオンコヒストン変異はヒストンメチル基転移酵素の活性を阻害するため、ヒストン修飾の役割を研究する上で有用な道具として用いることができる。申請者らは、ゲノム編集を用いて、内在性 *H3f3b* 遺伝子座においてヒストン H3.3K36M 変異を誘導できるマウス系統を作製した。H3.3K36M はヒトの軟骨芽細胞腫の原因変異として同定されているため、この変異アレルを胎仔期のマウス肢軟骨系譜において誘導して研究を行った。その結果、H3.3K36M がゲノムワイドな H3K36 ジメチル化修飾(以下 H3K36me2)の減少と軟骨の分化障害を来すことを見出した。重要なことに、H3K36me2 集積の減少は正常な H3K27 トリメチル化修飾(以下 H3K27me3)の分布の破綻を伴っていた。さらに、H3K27me3 集積の変化、特に遺伝子制御領域での集積減少は *HoxA* クラスター遺伝子をはじめとする肢形成に重要な一連の遺伝子群の発現異常と関連していた。したがって、生体内での H3.3K36M 誘導を通じて、H3K36me2 と H3K27me3 間の均衡が正常な軟骨分化/肢形成のために重要であることが明らかになった。

以上の結果は、H3.3K36M 変異を用いる独自のアプローチによってヒストン修飾による軟骨分化・肢形成の制御を明らかにするとともに、このオンコヒストンの作用機序の一端を示したものであり、当該領域の研究に新たな知見を加えた意義ある成果と考えられた。

論文についての試験においては、まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて、各調査委員が様々な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについても満足すべき回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。