

Base-resolution methylomes of gliomas bearing histone H3.3 mutations reveal a G34 mutant-specific signature shared with bone tumors

三月田, 祐平

<https://hdl.handle.net/2324/4475028>

出版情報：九州大学, 2020, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：

権利関係：(c) The Author(s) 2020. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.



(別紙様式2)

氏名	三月田 祐平
論文名	Base-resolution methylomes of gliomas bearing histone H3.3 mutations reveal a G34 mutant-specific signature shared with bone tumors
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中島 欽一 副査 九州大学 教授 岩城 徹 副査 九州大学 教授 佐々木 裕之

論文審査の結果の要旨

申請者は、小児～若年成人グリオーマの発生に関わるドライバー遺伝子の*H3F3A*のG34変異がエピゲノムに与える影響について解明することを目的とし、全ゲノムのバイサルファイトシーケンシングによるDNAメチル化解析を行った。G34R変異グリオーマ4例、K27M変異グリオーマ7例、野生型*H3F3A*のグリオーマ3例とG34V変異グリオーマ細胞株のKNS-42についてTACS ligationを用いた改良型PBAT法による全ゲノムのバイサルファイトシーケンシング (WGBS) を実施した。その結果、G34R変異グリオーマは、他のグリオーマ群と比較してグローバルな低メチル化レベルを呈する一方、CpGアイランド (CGI) のメチル化は同等で、テロメア近傍CGIで観察されるメチル化上昇が減弱していることが分かった。G34R変異グリオーマに特徴的な高メチル化領域はCGIに集中しており、*OLIG1*や*OLIG2*そして*HIST1*クラスター中の定型的ヒストン遺伝子のCGIを含んでいた。注目すべきことには、これらCGIは骨肉腫でもG34W変異を持つ群でのみ高メチル化を呈した。独立成分分析によって検出されたG34変異特異的なメチロームシグネチャーはグリオーマと骨肉腫の間で有意な類似性を示し、腫瘍の起源組織に依らないことが示唆された。CRISPR/Cas9を用いてG34Vアレルを破壊したKNS-42細胞では、G34変異グリオーマで高メチル化を示したCGIの一部に脱メチル化が起こった。これらの発見は、腫瘍形成過程におけるG34オンコヒストンのエピゲノムに果たす役割を解明する上での基礎となると思われる。

以上の結果は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験では、まず、論文の研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及び関連事項について種々の質問が成されたが、それに対しいずれも概ね適切な回答を得た。

なお、本論文の共著者16名であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。