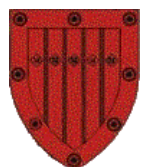


解禁時間(日本時間) (テレビ、ラジオ、WEB) : 平成23年9月12日(月) 午前2時  
(新聞) : 平成23年9月12日(月) 付朝刊



平成23年9月8日  
東京大学医学部附属病院  
がんゲノミクスプロジェクト  
TEL: 03-5800-9046

## 世界で初めて「骨髄異形成症候群」(血液がんの一種)の原因遺伝子を発見

～大規模遺伝子解析により、29症例のがん遺伝子を徹底的に解読、成果は英Nature誌に掲載～

東京大学医学部附属病院がんセンターの小川 誠司 特任准教授を中心とする国際共同研究チームは、世界で初めて、難治性の血液がんである骨髄異形成症候群(MDS)の原因遺伝子を発見しました。この研究は、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業および文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究事業の一環として実施されました。本研究成果は、2011年9月11日(英国時間)の英国科学雑誌「Nature」のオンライン速報版で公開されます。

骨髄異形成症候群(MDS)は、白血病などと並ぶ血液がんのひとつです。我が国でも推定で数万人の患者がおり、年間5000人以上が新たに発症していますが、骨髄移植以外には、根本的な治療がないのが現状です。高齢者の場合は骨髄移植のできる例が一部に限られるため、身体への負担の少ない治療法開発が求められています。

同研究チームは、今回、大量並列ゲノムシーケンス技術を用い、29例のMDS症例のゲノムを詳細に解読することによって「RNAスプライシング」に関わる遺伝子群が45～85%という高い頻度で変異を生じていることをつきとめました。今後、異常な「RNAスプライシング」の因子を阻害する薬剤などの新たな治療法の開発が期待されます。今回の発見は、「RNAスプライシング」の異常が、がんの発症に関わることを示す研究としても世界で初めてのものです。

本研究結果は、大規模シーケンスによるがんゲノムの徹底的な解読による研究が、がんの病態解明の上で有効であることを証明する成果となりました。

### ※RNAスプライシングとは

遺伝情報を元に、生物がタンパク質を生成する上で、重要な仕組みです。DNAからRNAへの転写を通してタンパク質を作り出す際に、不要な部分を削除し、必要な情報だけを選び出すものです。

### ※大量並列ゲノムシーケンスとは

ヒトのゲノム(遺伝情報)は約30億塩基対ありますが、近年その読み取り(シーケンス)技術が大規模化・高速化しています。大量並列ゲノムシーケンスは、近年開発され、一回の解析で6000億塩基対の解析が可能です。がん患者のゲノムを大量に読み取り、コンピュータで解析することで、原因遺伝子を突き止める手法が最近注目されています。

日時: 平成23年9月8日(木) 14時30分～

場所: 厚生労働省 9F 記者会見場 (千代田区霞が関1-2-2)

本成果は、以下の研究事業によって得られたものです。

( 1 ) 厚生労働省厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

研究領域：重点領域研究

研究課題名：「不応性貧血の治療率向上を目指した分子・免疫病態研究」

研究代表者：小川 誠司( 東京大学 医学部附属病院 がんゲノミクスプロジェクト 特任准教授 )

( 2 ) 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発」

領域代表者：宮野 悟( 東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 教授 )

研究課題名：「SNPアレイ解析に基づく癌の個性の理解と分子標的の探索」

研究代表者：小川 誠司( 東京大学 医学部附属病院 がんゲノミクスプロジェクト 特任准教授 )

( 3 ) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 A

研究課題名：「白血病幹細胞の維持と再発に関わる遺伝学的基盤の解明」

研究代表者：小川 誠司( 東京大学 医学部附属病院 がんゲノミクスプロジェクト 特任准教授 )

( 4 ) 文部科学省特別教育研究経費「がん大規模ゲノミクスによるオーダーメイドがん診療技術の開発」

研究代表者：門脇 孝( 東京大学 医学部附属病院 病院長・教授 )

#### < 論文名 >

英国科学雑誌「Nature」2011年9月11日(英国時間)オンライン速報版  
“Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia”  
( 骨髄異形性症候群における RNA スプライシング経路の遺伝子変異 )

#### < お問い合わせ先 >

##### < 研究に関すること >

小川 誠司 ( オガワ セイシ )

東京大学医学部附属病院 キャンサーボード 特任准教授

〒113-8655 東京都文京区本郷7 - 3 - 1

Tel : 03-5800-9046 Fax : 03-5804-6261

E-mail : sogawa-tky@umin.ac.jp

##### < 報道担当 >

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

Tel : 03-5800-9188 Fax:03-5800-9193

E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

### <本研究の3つの意義>

#### 1. 世界で初めて、骨髄異形成症候群 ( MDS ) の原因遺伝子を発見したこと。

骨髄移植以外に根本的な治療がなかった MDS の新しい診断法・治療法の発見につながる可能性があります。

#### 2. 世界で初めて、「RNA スプライシング」の異常が、がんの発生に関わっていることを示したたこと。

今後、RNA スプライシングに関連したがんの原因遺伝子研究の進展が期待できます。

#### 3. 大規模シーケンスによるがんゲノム ( 遺伝情報 ) の徹底的な解読による研究が、がんの病態解明の上で有効であることを示したこと。

- ① 以前は、がんの原因遺伝子を見つけるためには、
  - ( 1 ) がんで発現しているタンパク質を一つずつ調べて、がんの発症に関連しているかどうかをしらべる
  - ( 2 ) 候補となる遺伝子を個々に調べて、異常のある遺伝子を見つけるという方法しかなかったため、多くの手間がかかっていました。
  
- ② シーケンシング方法の革新とコンピュータ性能の向上によって、ゲノム全体のシーケンス ( 読み取り ) が可能になり、大規模化・高速化しました。そのため、同じ種類のがんの検体を集めてきて一つずつ全ゲノムを解読し、共通の異常を見つけることで、がん遺伝子を効率よく発見できると考えられています。

### <コメント>

ゲノムのシーケンスにはコンピュータの処理性能が重要な役割を果たします。今回の研究も、東京大学医科学研究所のスーパーコンピュータの高い処理性能が重要な役割を果たしました。日本が得意とするスーパーコンピュータなどの情報処理技術を生かし、今後もゲノムシーケンス領域における、がんなどの原因解明や治療法開発が進展することを期待しています。

研究代表者 東京大学医学部附属病院 小川 誠司

## <研究の背景と経緯>

現在、世界のがん研究は、がん細胞の遺伝プログラムともいえる「がんゲノム」の完全解読に向けて、国際的な協調によって急速な展開を見せています。これは「がん」という疾患が本質的に「ゲノム<sup>注1</sup>」の病気であるからに他なりません。今回の研究成果は、そうしたがんゲノムの徹底的な解読研究が、他の研究方法では全く想像できなかったようながんの病態解明に結びつくことを示すもので、この研究分野における我が国の重要な貢献の一つとなりました。

今回研究の対象としたがんは、骨髄異形性症候群(以下MDS)と呼ばれる「血液がん」の一つです。急性骨髄性白血病などと病態上類似点の多い疾患で、実際、しばしば急性骨髄性白血病への進行が認められます。一方、白血病とは異なり、一般には緩徐に進行しますが、血液細胞のがん化にともなって正常な造血機能が障害される結果、白血球の減少による感染症や、貧血、血小板の減少による出血傾向といった、治療抵抗性の造血不全に伴う症状を生ずる、極めて難治性の高い血液がんの一つとなっています。我が国では現在数万人の患者さんが本症に罹患しており、毎年、新たに5000人以上が本疾患に罹患すると推定されます。現在、骨髄移植を除いて根治的な治療手段がありませんが、しばしば高齢者が本症に罹患するため、副作用の強い移植療法が受けられる患者さんは大変限られているというのが現状です。他のがんと同様、遺伝子に生ずる異常(遺伝子変異<sup>注2</sup>)が本症の原因と考えられており、これまでも多数の遺伝子変異が報告されてきました。しかし、その多くは他の血液がんでもしばしば認められる変異で、本症に特異的な、新たな治療法開発の鍵となるような原因遺伝子変異の同定が重要な課題となっていました。

## <研究の内容>

### 大量並列シーケンス<sup>注3</sup>による MDS ゲノムの解読

小川誠司 特任准教授を中心とする MDS の国際共同研究チームは、30 億塩基対からなるゲノムのうち、タンパク質をコードする領域 (= 「エクソン」) の全塩基配列(50 万塩基対)を解読することにより、MDS の原因と考えられる一群の遺伝子変異の同定を行いました。大量並列シーケンス技術とスーパーコンピューティング(東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター宮野悟 教授)を駆使した MDS 29 例の全エクソン解析の結果、計 268 個の遺伝子変異(一例あたり平均 9.2 個の遺伝子変異)が検出されました(図 1)。変異を認めた遺伝子のほとんどは、一試料のみで異常が観察されたものでしたが、表 1 に示した 12 個の遺伝子については、複数の症例で繰り返し変異が認められたことから、本症の発症にとってより重要度が高い遺伝子と考えられました。これら 12 個の遺伝子のうち、8 つについては、すでに MDS で変異することがよく知られている遺伝子でしたが、残り 4 つは、今回新たに見いだされた遺伝子でした。興味深いことに、4 つの遺伝子のうち 3 つ (U2AF35、SRSF2、および ZRSR2)は、「RNA スプライシング」という、細胞の遺伝情報の発現に際して基本的な機能を担う遺伝子でした。さらに、一例のみで変異が認められた他の 3 つの RNA スプライシング関連の遺伝子(SF3A1, SF3B1, および PRPF40B)を含めると、29 例中 16 例(55%)で、RNA スプライシングに関わる遺伝子の変異が生じていることが判明しました。これらの遺伝子はいずれも RNA スプライシングの機能に不可欠であることが示されていることから、RNA スプライシング装置に生じた遺伝子変異が MDS の発症の重要な原因となっている可能性が示唆されました。

### RNA スプライシング装置とその機能

細胞の遺伝情報は、ゲノム DNA から伝令 RNA と呼ばれる分子に書き写され(“転写”)たのち、

この伝令 RNA を”鋳型”としてタンパク質が合成される(“翻訳”)ことによって、細胞の機能に反映されます。生物学におけるセントラルドグマと呼ばれる考え方です(図 2)。この際、タンパク質の情報が書かれている部分(エクソン)とそうでない部分(イントロン)が一旦全てプレ伝令 RNA として書き写され、その後、必要な部分以外の配列が除かれて完成版の伝令 RNA となります。この不要な部分を除くメカニズムが、RNA スプライシングと呼ばれる機能で、言うまでもなく細胞の遺伝情報の発現に必須の仕組みを提供しています。細胞は、RNA スプライシングの際にスプライシングの仕方をさまざまに変更することによって、互いに機能的に関連した多数のバージョンの伝令 RNA を作り出します。このようにして、細胞は限られた遺伝子セットを使いながら、そのエクソンの組み合わせを変えることで、遺伝子の総数を遙かに上回る多様な伝令 RNA あるいはタンパク質を作り出すことができるわけです(alternative スプライシング)。実際、ヒトの遺伝子の 76%で、この alternative スプライシングが起こることが知られています。今回の全エクソン解析から得られた結果は、この RNA スプライシングを司る装置の遺伝子異常が MDS の病態に深く関わっていることを示すものでした。RNA スプライシングは、U1/U2 snRNP 複合体によるエクソンとイントロンの境界配列の認識に始まり、二つのエステル転移反応によって最終的にイントロン配列が切り出される一連の反応ですが、この反応には 300 個以上の因子(スプライシング因子)が関与することが知られています。ゲノムシーケンスで変異を認められた 6 つの遺伝子は、機能の詳細がわかっていない PRPF40B を除いて、全て RNA スプライシングの最初のステップ、すなわち、エクソン/イントロン境界の認識に関わるスプライシング因子をコードするものでした(図 3)。

### RNA スプライシング因子の変異は MDS に特異的

そこで、この全エクソンシーケンスの結果をさらに確認する目的で、他の血液がんを含む 582 例の試料について、とくにエクソン/イントロン境界の認識に携わる RNA スプライシング因子についてその遺伝子変異の検討を行いました(図 4)。MDS には、不応性貧血(RA/RAEB/RCMD)、鉄芽球性貧血(RARS/RCMD-RS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)など、様々な病型がありますが、今回の大規模な解析の結果、いずれの病型においても、RNA スプライシング装置の異常が高い頻度(45%~85%)で生じていることが確認されました。さらに、MDS から進行した症例が含まれる 2 次性白血病では、変異頻度はこれらの中間の値(~25%)を示す一方で、典型的な急性骨髄性白血病や骨髄増殖性疾患、悪性リンパ腫や急性リンパ性白血病では、変異頻度は 0~数%と低頻度であったことから、RNA スプライシング因子の異常が、MDS に特徴的な異常であることも明らかとなりました。

計 8 種類のスプライシング因子に変異が認められましたが、もっとも高頻度に変異を認めたスプライシング因子は、SF3B1, SRSF2, U2AF35、および ZRSR2 の 4 つの因子でした。これらのうち、SF3B1, SRSF2, U2AF35 については、変異が特定のアミノ酸に集中して生じていました(図 5)。このことは、これらの変異したスプライシング因子が、異常な活性を持った、一種の「がん蛋白」として作用する可能性を示唆するものです。一方、ZRSR2 遺伝子については、変異のほとんどがタンパク質の機能の喪失につながる変異で、この遺伝子が「癌抑制遺伝子」として機能していることを示しています。

スプライシング因子の遺伝子変異について、もう一つの重要な特徴は、これら複数の変異が互いにほとんど重複することなく、「排他的に」生じているという点でした(図 6)。このことは、これらの変異が、共通して RNA スプライシングの機能を障害することによって MDS の発症に関わっていることを強く示唆していると考えられます。



## 異常な RNA スプライシング因子による RNA スプライシングの異常と MDS

そこで、MDS で認められた変異型のスプライシング因子体(ここでは U2AF35 の変異体)を HeLa 細胞に人工的に発現させて、変異型のスプライシング因子が実際に RNA スプライシングの異常を誘発するかどうかを検討しました。U2AF35 変異体および正常 U2AF35 を発現させた細胞からそれぞれ伝令 RNA を抽出し、高速シーケンスによってその配列を解析することによって、伝令 RNA に異常が生じていないかどうかについて解析をおこないました。その結果、U2AF35 変異体を導入した細胞では、正常の U2AF35 を導入した細胞と比べて、イントロン配列が正常に除去されていない、不完全な伝令 RNA が多数作られていることがわかりました(図 7)。このことは、変異を生じたスプライシング因子が、実際、伝令 RNA の異常に関わっていることを示しています。

次に、変異したスプライシング因子が、造血機能に及ぼす効果を骨髄移植の実験によって検討しました。マウスの骨髄から血液をつくる元になる細胞(=造血幹細胞)を取り出し、これに U2AF35 変異体ないし正常 U2AF35 を遺伝子導入したのち、他のマウスの骨髄に移植して、遺伝子を導入した細胞による造血機能を調べてみました。その結果、U3AF35 変異体を導入した造血幹細胞では、造血機能の低下がみとめられました。この結果は、MDS で認められる造血機能の低下を反映していると考えられました(図 8)。

### <研究結果のまとめ>

今回の、大量並列シーケンスによる MDS の全エクソン解析の結果、RNA スプライシングに関わる装置の異常が MDS で、特異的かつ高頻度に認められ、MDS を引き起こす重要な原因となっていることが判明しました。RNA スプライシング装置の異常ががんに関連していることは、容易に想像のできなかったことでした。がんでは特定の細胞機能に関わる経路(=パスウェイ)の変異が系統的に認められることがよく知られています。従来の研究手法では、このようなパスウェイ変異の解明には年余を要しましたが、今回の研究の重要な特徴は、従来全く知られていなかった RNA スプライシングに関わるパスウェイ変異の全貌が一挙に解明されました。このことは、現在国際的な協調作業が進められている「全がんゲノムの解読」という研究手法が、がんの病態解明の上で、絶大な威力を発揮することを改めて証明するものとなりました。

### <今後の展開>

今回の研究成果によって、遺伝子変異によって異常な活性を持つに至ったスプライシング因子が MDS の発症に深く関わっていることが明らかになったことから、このような異常なスプライシング因子を標的とした新たな創薬に期待が持たれます。実際、スプライス因子を阻害する薬剤がすでいくつか知られていることから、こうした薬剤の開発は架空のものではありません。こうしたスプライシング変異を用いたマウスモデルを作成することにより、こうした新規治療薬の開発が促進されるでしょう。一方、今回の研究では、遺伝子変異の標的という観点から、MDS の病態解明のための重要な手がかりが得られましたが、こうした変異による RNA スプライシングの異常によって MDS を発症するメカニズムを理解するためには、分子レベル・個体レベルでのさらなる研究が必要なことは明らかです。今後の研究の展開が期待されるところです。

### <付記>

本研究は、東京大学医学部附属病院 小川誠司 特任准教授、東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 宮野悟 教授、同幹細胞研究施設 中内啓光 教授、東京大学大学院新領域創成科学研究科 菅野純夫 教授、筑波大学血液内科 千葉滋 教授、東京都立大塚病院血液内科 宮脇修一 医長、昭和大学医学部血液内科 森啓 教授、台湾長庚紀念醫院 Lee Yung-Shih 教授 米国 Cedars Sinai 病院 H.P.Koeffler 教授、ドイツ ハイデルベルグ大学 Wolf-Karsten Hofmann 教授、同ミュンヘン白血病研究所 T. Haferlach 教授らによる国際共同研究チームによって遂行されました。

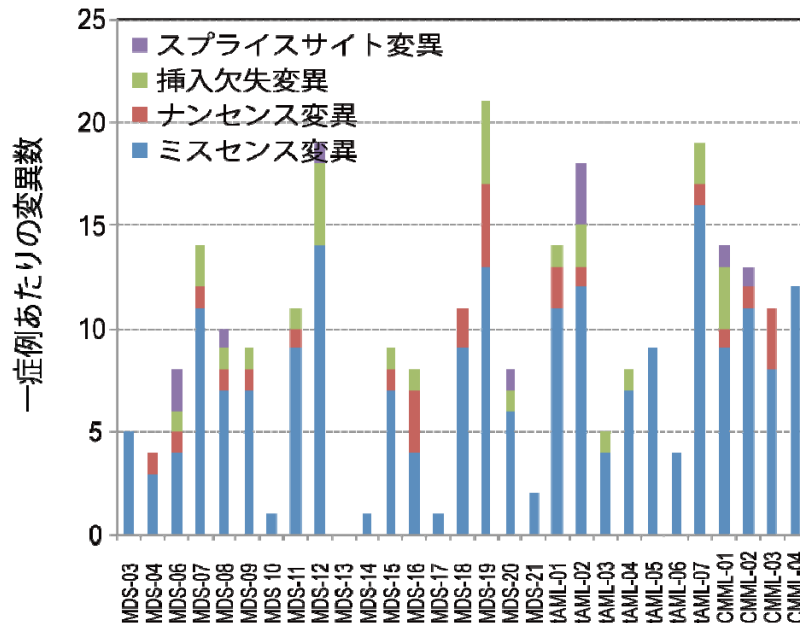
<参考図・表>

表 1. 複数の検体で変異を認めた遺伝子

遺伝子	変異のタイプ	染色体	塩基の変化	アミノ酸の変化	試料番号
<i>ASXL1</i>	Nonsense	Chr20	C>A	S852X	MDS-19
<i>ASXL1</i>	Nonsense	Chr20	C>T	R693X	CMML-01
<i>BCOR</i>	Frameshift	ChrX	*/+C	V1351fs	MDS-19
<i>BCOR</i>	Nonsense	ChrX	C>T	Q1187X	CMML-02
<i>DNMT3A</i>	Missense	Chr2	G>T	G543C	MDS-19
<i>DNMT3A</i>	Missense	Chr2	G>A	R882H	CMML-02
<i>EZH2</i>	Missense	Chr7	A>C	D664A	tAML-01
<i>EZH2</i>	Frameshift	Chr7	*/-AA	K718fs	CMML-01
<i>KRAS</i>	Missense	Chr12	G>A	G12D	tAML-06
<i>KRAS</i>	Missense	Chr12	A>G	K5E	CMML-01
<i>NRAS</i>	Missense	Chr1	G>A	G13D	MDS-19
<i>NRAS</i>	Missense	Chr1	G>A	G13D	MDS-20
<i>NRAS</i>	Missense	Chr1	G>A	G12S	MDS-20
<i>NRAS</i>	Missense	Chr	G>A	G12S	tAML-05
<i>RUNX1</i>	Frameshift	Chr21	*/+G	L294fs	MDS-19
<i>RUNX1</i>	Missense	Chr21	G>A	D171N	tAML-02
<i>SRSF2</i>	Missense	Chr17	C>T	P95L	MDS-09
<i>SRSF2</i>	Missense	Chr17	C>A	P95H	MDS-18
<i>SRSF2</i>	Missense	Chr17	C>A	P95H	CMML-04
<i>TET2</i>	Frameshift	Chr4	*/-C	I340fs	MDS-06
<i>TET2</i>	Nonsense	Chr4	C>T	Q323X	MDS-16
<i>TET2</i>	Frameshift	Chr4	*/+C	Y1255Fs	MDS-16
<i>TET2</i>	Nonsense	Chr4	C>G	S825X	MDS-19
<i>TET2</i>	Frameshift	Chr4	*/+A	L1046fs	MDS-19
<i>TET2</i>	Nonsense	Chr4	C>T	R550X	tAML-01
<i>TET2</i>	Frameshift	Chr4	*/-C	H994fs	tAML-01
<i>TET2</i>	Nonsense	Chr4	C>T	Q1680X	tAML-07
<i>TET2</i>	Frameshift	Chr4	*/+A	S402Fs	tAML-07
<i>TET2</i>	Frameshift	Chr4	*/-AAAT	Q749fs	CMML-01
<i>TP53</i>	Missense	Chr17	C>T	R116W	MDS-09
<i>TP53</i>	Frameshift	Chr17	*/-T	M1fs	tAML-03
<i>U2AF35</i>	Missense	Chr21	A>G	Q157R	MDS-03
<i>U2AF35</i>	Missense	Chr21	C>T	A26V	MDS-12
<i>U2AF35</i>	Missense	Chr21	A>C	Q157P	MDS-15
<i>U2AF35</i>	Missense	Chr21	A>G	Q157R	CMML-01
<i>U2AF35</i>	Missense	Chr21	C>T	S34F	CMML-02
<i>ZRSR2</i>	Splice site	ChrX	G>A	K257splice	MDS-06
<i>ZRSR2</i>	Frameshift	ChrX	*/-G	G323fs	MDS-08
<i>ZRSR2</i>	Nonsense	ChrX	G>T	E362X	MDS-16
<i>ZRSR2</i>	Missense	ChrX	A>T	N261Y	tAML-05
<i>ZRSR2</i>	Missense	ChrX	T>G	F239V	CMML-03

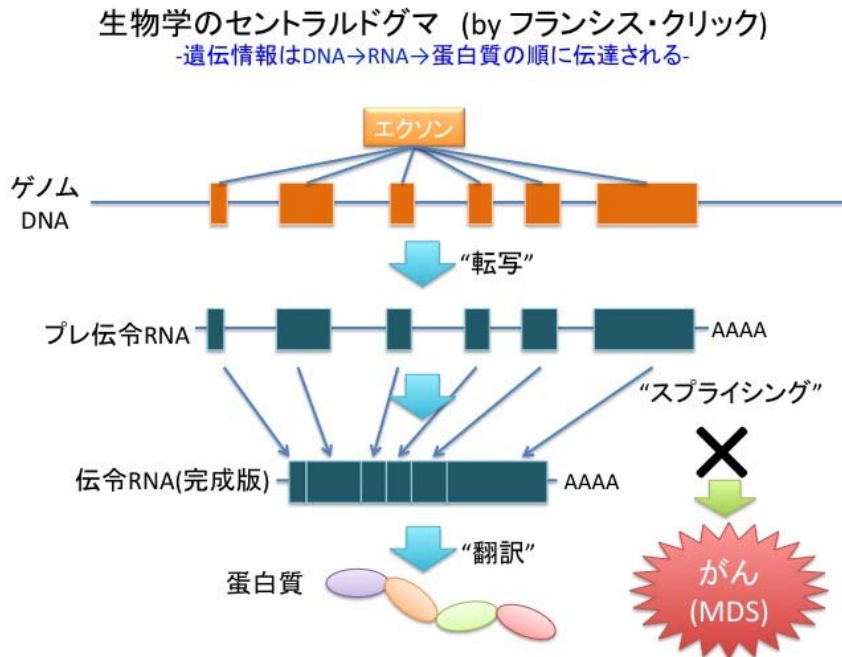
赤字は今回の研究で新たに MDS で変異が発見された遺伝子、また、太字は RNA スプライシングに関わる遺伝子を示す。

図 1. 全エクソンシーケンスによって検出された変異の個数



全エクソンシーケンスによって見いだされたアミノ酸配列の変化を伴う変異は 1 症例あたり 9.2 個で、変異はおもにミスセンス(アミノ酸が変わる変異)であったが、ナンセンス変異(停止コドンが生じてタンパクの翻訳が途絶する変異)、挿入欠失変異(塩基の挿入や欠失により、アミノ酸の挿入や欠失、または読み枠の変化が生じる変異)、スプライス変異(RNA スプライシングが変化することによってアミノ酸の配列に大きな変化が生ずる変異)も多数認められた。

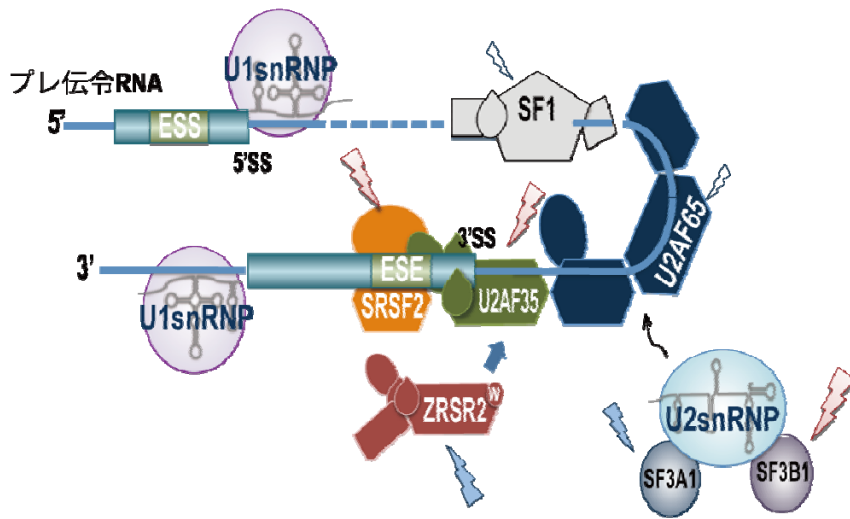
図 2 生物学のセントラルドグマとその異常による発がん



細胞の遺伝情報は二本鎖の DNA から一本鎖の RNA に転写され、さらに高等生物では、“余計な部分(イントロン)”が除かれたのち、エクソンのみを含む伝令 RNA が生成され(スプライシング)、この伝令 RNA を“鋳型”として細胞質でタンパク質に“翻訳”合成される。今回の発見によれば、この生物学の基本システムである RNA スプライシングを担う装置に変異が生じて、正常な伝令 RNA を生成することができなくなることで、細胞のがんに結びつくと考えられる。

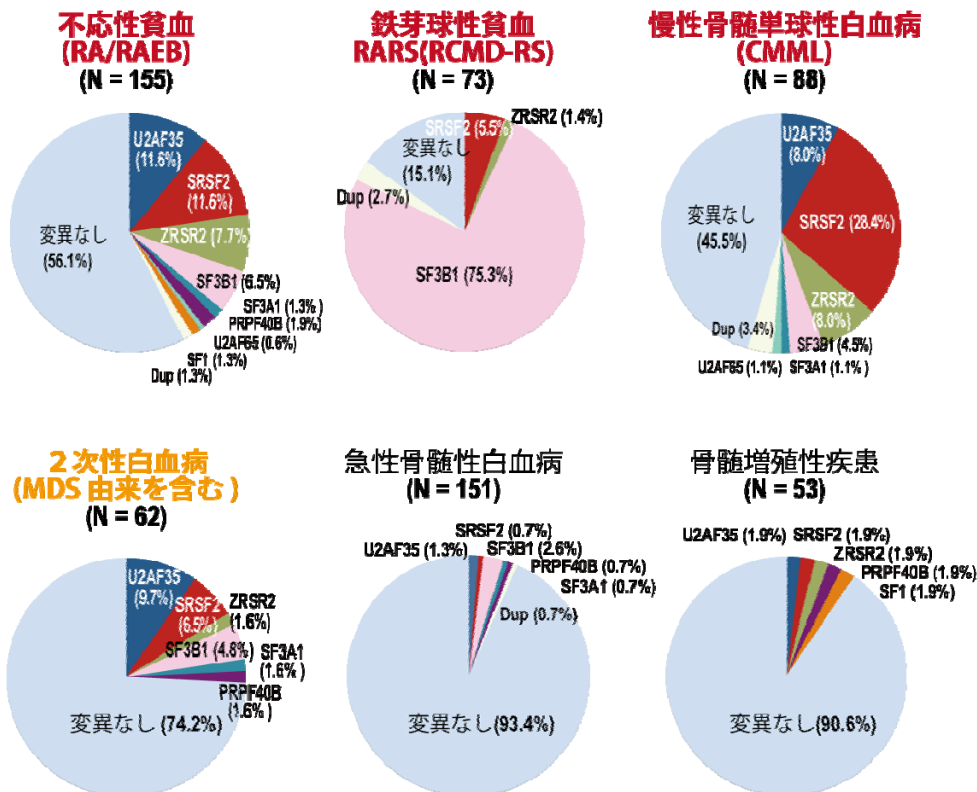


図 3. RNA スプライシング装置と MDS における遺伝子変異



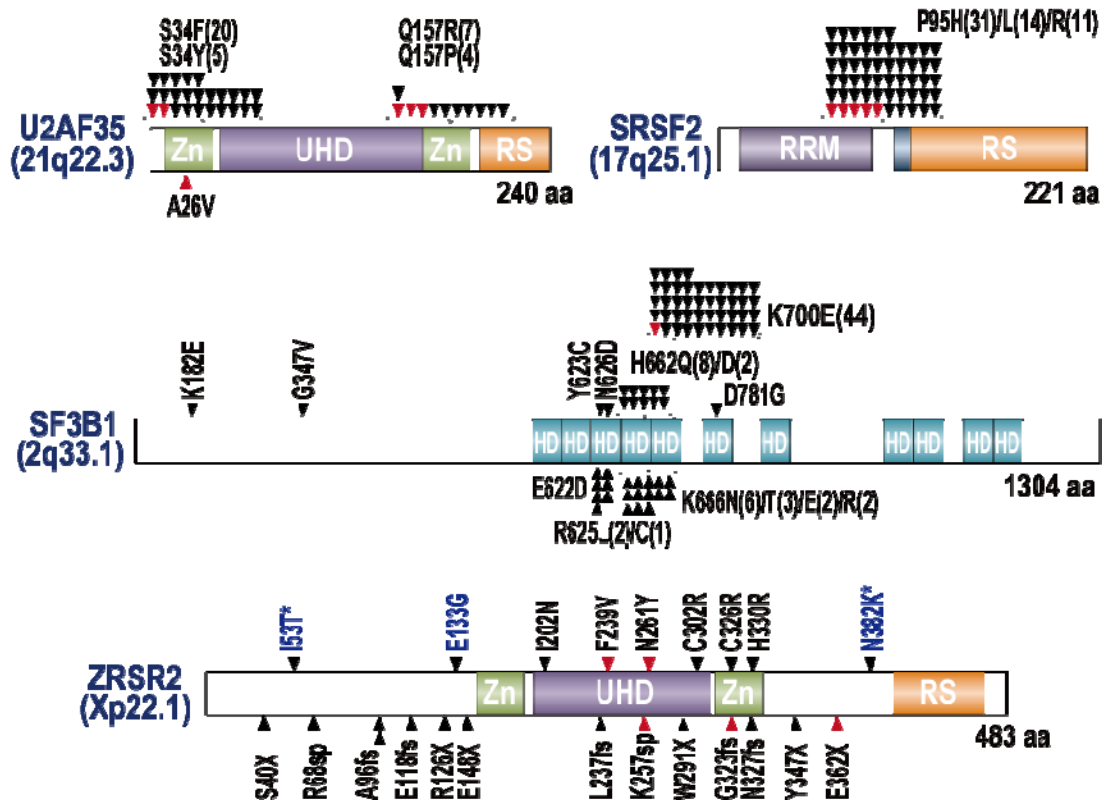
RNA のスプライシングはゲノム DNA から”転写”されたプレ伝令 RNA に多数のスプライシング因子と呼ばれる蛋白が作用することによって行われる。このスプライシングは多数の過程をへて行われることが知られているが、その第一段階では、スプライス(除去)されるイントロンとエクソンの境界が、スプライシング因子によって認識されることで開始される。MDS の 45~85% の症例で、3'境界のスプライス部位の認識に関わる主要な因子である、U2AF35、SRSF2、ZRSR2、および SF3B1 をはじめとする様々なスプライシング因子(矢印)が遺伝子変異によって異常を来していることが明らかとなった。

図 4. MDS と白血病における RNA スプライシング因子の異常の頻度



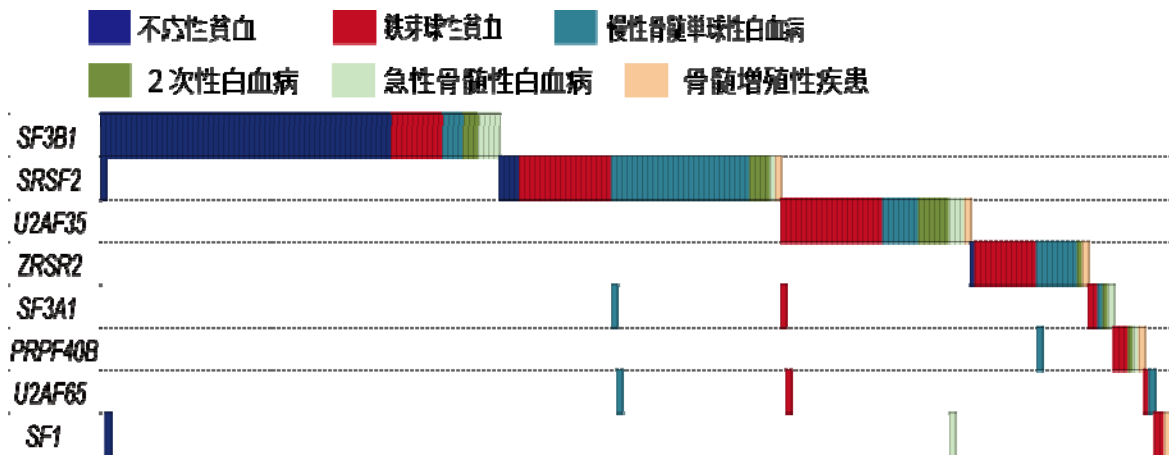
MDS は、不応性貧血(RA/RAEB など)、鉄芽球性貧血(RARS/RCMD-RS)、慢性骨髄性白血病(CMML)など様々な病型に分類されるが、いずれの病型においても RNA スプライシング装置の異常が高い頻度で認められる。とくに鉄芽球性貧血とよばれる病型では 85%という極めて高い頻度で RNA スプライシング装置の遺伝子変異が生じている。一方、典型的な急性骨髄性白血病や骨髄増殖性疾患などの他の血液腫瘍ではまれにしか変異が観察されない。また、MDS から移行した白血病が含まれる 2次性白血病では、中間の変異頻度が観察される。このことから、RNA スプライシング装置の変異は MDS に極めて特異的な異常であることがわかる。

図 5. MDS における代表的な RNA スプライシング装置の変異



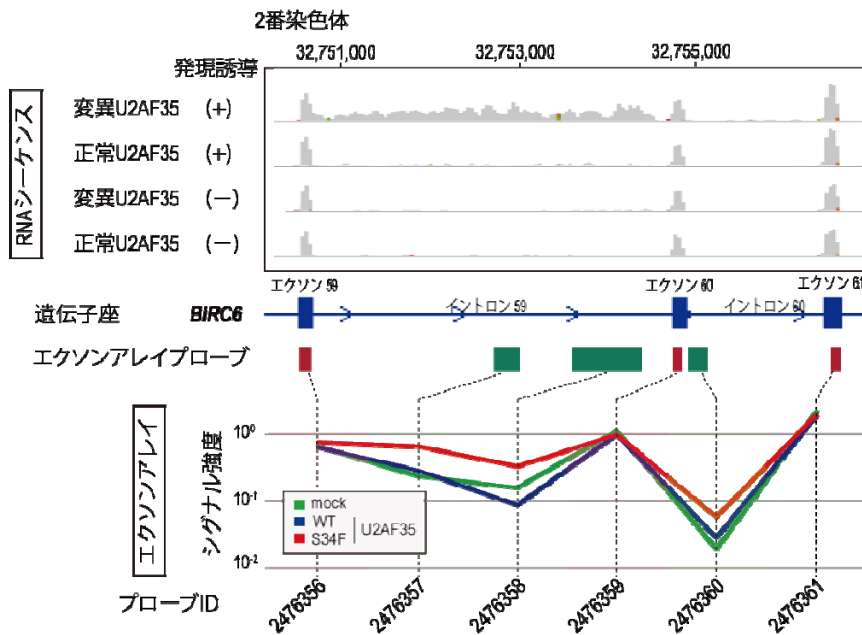
U2AF35、SRSF2、および SF3B1 では変異は特定のアミノ酸に集中して生じており、このことから、これらの変異変異は、機能的に発がん活性を有するがん蛋白を生ずるものと推測される。一方、ZRSR2 では、変異によってタンパク質の機能自体が失われてしまうことから、癌抑制遺伝子として機能していると考えられる。

図 6. MDS における RNA スプライシング装置の異常の症例分布



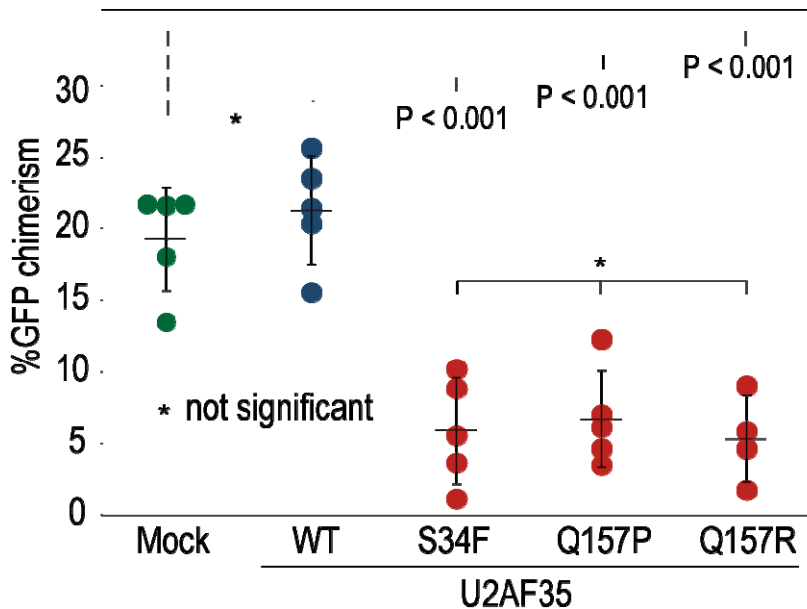
MDS で認められる RNA スプライシング因子の変異は、異なる因子の変異がお互いに重複しないように、すなわち排他的に生じており、このことは、これらの変異がいずれも RNA スプライシングの機能に同様な障害を及ぼすことによって、MDS の発症の重要な原因となっていることを示しています。

図 7. U2AF35 変異体の導入による RNA スプライシングの異常



MDSで認められた異常なスプライシング因子をHeLa細胞に発現させることにより、実際にRNAのスプライシングの異常が生ずるか否かを、エクソンアレイによる解析、および全RNAの大量並列シーケンス法によって検討した。正常U2AF35を発現させた細胞を含む対照実験では、正常にRNAスプライシングが生ずるのに対して、U2AF35変異体を発現させた細胞(変異U2AF35(+))では、BIRC6遺伝子の59番目のイントロン配列が正常に除去できないまま、のこされた不完全な伝令RNAが転写されている。このことから、変異を来したRNAスプライシング因子は、RNAの正常なスプライシングを阻害する分子であると考えられる。

図 8 変異 U2AF35 の造血に及ぼす効果



MDSで認められた変異型のU2AF35(S34F, Q157P, Q157R)ないし正常のUAF35(WT)を遺伝子導入した造血幹細胞をマウスの骨髄に移植し、6週間後に遺伝子導入された造血幹細胞から産生された成熟末梢血球の割合を計測したところ、変異型U2AF35を遺伝子導入した造血幹細胞からの成熟血球の割合は、正常型U2AF35を導入した細胞、あるいは、対照細胞(Mock)と比較して有意に低下していました。このところは、変異U2AF35を導入した造血幹細胞では、正常な血球産生が阻害されていることをしめしており、MDSで認められる造血不全の病態を反映していると考えられます。

## <用語解説>

### 注1 ゲノム

ある生物のもつ全ての遺伝情報、あるいはこれを保持する DNA 配列。後者の意味のゲノムは、タンパク質のアミノ酸配列をコードするコーディング領域と、それ以外のいわゆるノンコーディング領域に大別される。

### 注2 遺伝子変異

細胞の遺伝情報を担うゲノム DNA の配列の変化。がん細胞では、染色体全体が増加したり減少したりする大きな構造変化・染色体数の異常から、一塩基のみが変化する変異まで、多様な遺伝子の変異が認められる。一塩基の変異は、タンパク質の変化を伴わない同義変異と、タンパク質の変化を生ずるような非同義変異にわけられる。非同義変異には、その変化であるアミノ酸が別のアミノ酸に変わるもの(ミスセンス変異)、タンパク質翻訳の停止コドンを生ずるもの(ナンセンス変異)、また数塩基の欠失や挿入、さらには翻訳の際の読み枠自体が変わってしまう変異(フレームシフト)などが含まれる。

### 注3 大量並列シーケンス

近年開発された高速 DNA 塩基配列決定技術。多数の微小なミセル内やガラス基質上で形成された数百万〜数億に及ぶ分子クラスター上で同時に DNA の複製・伸長反応を行うことにより、単一 DNA 分子に由来する DNA クラスターの配列決定を行い、大量の DNA 塩基配列情報の高速な解読を可能にする技術で、その性能は日進月歩で向上している。現時点で一回の解析により約 6000 億塩基対(ヒトゲノムの 200 回分に相当)の塩基配列が解読できる。