

骨髄異形成症候群の原因遺伝子の解明

東京大学 医学部 特任准教授

小川誠司



研究の背景

骨髄異形成症候群 (MDS) は造血幹細胞の遺伝子変異によって発症する血液のがんの一つで、高齢者を中心として年間3000人~5000人が発症しています。血球減少が起り、急性骨髄性白血病 (AML) を発症しやすいという特徴がありますが、骨髄移植等の造血幹細胞移植以外に根治的な治療手段がなく、その遺伝的要因などの分子病態に基づいた新たな治療法の開発が望まれています。過去10年間に、MDSの発症に関わると考えられる多数の遺伝子変異が同定されましたが、これらはAMLやその他の造血器疾患でも発生するため、MDSに特徴的な分子病態についてはまだ多くが解明されていませんでした。

研究の成果

今回我々は、29例のMDSの腫瘍試料について、高速シーケンサを用いた全コーディングシーケンスの解読を行い、RNAから不要な部分(イントロン)を除去するスプライシングに関わる一群の因子が、高頻度に変異を生じていることを明らかにしました(図1)。

RNA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タンパク質が作用することによって行われます。今回明らかになった遺伝子変異は計8つのスプライシング因子に生じており、MDSの病型によって異なりますが、45%~85%という高い頻度で変異していることが確認されました。またこれらのうち、SF3B1、SRSF2、U2AF35、ZRSR2はイントロンの末端である、3'スプライス部位の認識を行っていることが推察されました。一方、これらの変異はAMLやその他の造血系疾患では10%以下の頻度でしか観察されず、MDSに特徴的なものであることがわかりました。

今後の展望

今回の研究成果によって、RNAスプライシングという有核細胞の基本的な機能に関わる一群の因子が、後天的に起こる遺伝子変異の影響を受けて、ヒトの疾患を引き起こすことが初めて明らかとなりました。本発見は、長く不明であったMDSの病態解明に向けた大きなブレイクスルーとなることが期待されます。また、RNAスプライシングに障害が起こること

を利用し、MDSの治療にRNAスプライシング阻害剤が有効である可能性も考えられます(図2)。

今後、RNAスプライシングの異常からMDS発症に至る詳細な分子メカニズムの解明を進めるとともに、RNAスプライシング阻害剤を用いた新たな治療法開発の可能性について研究を進めていきたいと考えています。

関連する科研費

平成22-26年度 新学術領域研究(研究領域提案型)
「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」

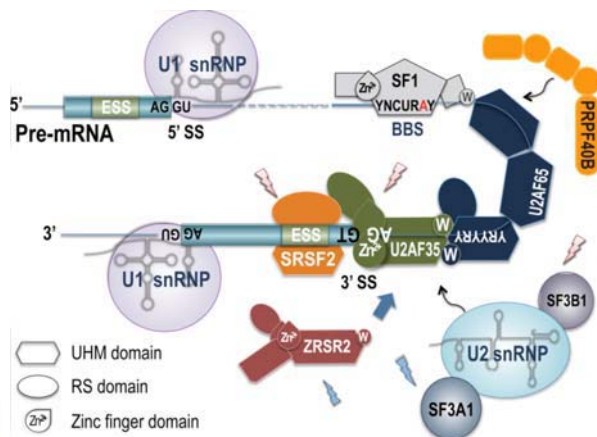


図1 RNAスプライシング装置と骨髄異形成症候群における遺伝子変異
RNAのスプライシングは多数の過程を経て行われるが、その第一段階ではスプライス(除去)されるイントロンとエクソンの境界が、スプライシング因子によって認識される。骨髄異形成症候群の45-85%の症例で、3'のスプライス部位の認識に関わる主要な因子である、SF3B1、SRSF2、U2AF35、ZRSR2をはじめとする様々なスプライシング因子が遺伝子変異によって異常をきたしていることが明らかとなった。

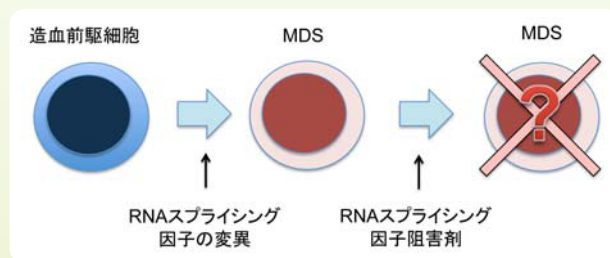


図2 RNAスプライシング変異によるMDSの発症とスプライシング阻害剤による治療の可能性

(記事制作協力:日本科学未来館科学コミュニケーター 五十嵐海央)