

## 【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



### 研究課題名 骨髄異形成症候群 (MDS) の分子基盤の解明

京都大学・大学院医学研究科・教授 おがわ せいし  
小川 誠司

研究課題番号：26221308 研究者番号：60292900

研究分野：医歯薬学

キーワード：骨髄異形成症候群、RNA スプライシング、クローン進化

#### 【研究の背景・目的】

骨髄異形成症候群(MDS)とその関連疾患は、高齢者に好発する慢性骨髄性腫瘍である。その本質的な病因については、長く不明であったが、近年、全エクソンシーケンスによる申請者らの研究によって RNA スプライシング因子の系統的な変異が、本症に特異的かつ高頻度に認められることが明らかにされ、本症の病態の解明に大きな突破口が開かれている。そこで、本研究では、同研究成果およびこれに続く近年の申請者らの研究成果を踏まえて、RNA スプライシング因子の変異、および、それらと共存する遺伝子変異によって、MDS が発症し、さらに白血病への進展が生ずるメカニズムについて、世界トップレベルのゲノム解析技術とマウスモデルを駆使した遺伝学的・機能的解析を通じて明らかにすることにより、MDS の病態の理解とその克服に資することを目的とする。

#### 【研究の方法】

①MDS における集団内多様性とクローン進化の解析  
低リスク MDS から高リスク MDS、二次性白血病にいたる全経過で経時的に採取され、また詳細に分画された MDS 試料について、高深度の全エクソンシーケンスによる体細胞変異とそれらのアレル頻度を正確に決定することにより、腫瘍内の亜集団の構造を決定する。得られたデータを時系列で解析し、クローン進化の過程を描出することにより、RNA スプライシング変異その他のクローン進化における意義を明らかにする。また、MDS から進展した AML の症例で同意の得られる剖検例について、直接的な多数サンプリングを行い、これを全エクソンシーケンスによって解析することにより、MDS における空間的多様性について検討を行う。長期にわたって経時的に採取された再生不良性貧血(AA)の試料について、MDS 発症にいたる全過程について全エクソンおよび標的 deep sequencing によってクローン進化の過程を詳細に解析する。

②変異 RNA スプライシング因子の遺伝子標的の同定  
60 例の MDS 由来 RNA の RNA sequencing により、変異スプライシング因子によってスプライシングの異常を受ける遺伝子群を網羅的に同定し、主要な変異スプライシング因子についてその標的となる遺伝子群を同定する。

③マウスモデルを用いた解析

主要な変異 RNA スプライシング因子(sf3b1, srsf2, u2af1 および zrsr2)に関して、これらの欠失アレルおよび機能獲得型アレルが正常造血機能およびクローン進化に及ぼす効果、また造血前駆細胞の RNA スプライシングに及ぼす効果を、マウスモデルを用いて解析する。

#### 【期待される成果と意義】

本研究を通じて、

- 1) クローン進化の過程から MDS がどのようにして発症にいたるか、
  - 2) 他の造血器腫瘍との相違点は何か、
  - 3) この過程に関与する遺伝子変異、とくに RNA スプライシング因子の変異はどのような生物学的、分子論的な役割を演ずるのか、
- について明らかにすることができる。また、これらの知見は、MDS および骨髄系腫瘍の分子診断、治療法の改善に資すると期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yoshida K, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 478(7367):64-69. 2011
- Kon A, et al. Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. *Nature genetics* 45(10):1232-1237. 2013
- Makishima H, et al. Maciejewski JP. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nature genetics* 45(8):942-946. 2013
- Haferlach T, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 28(2):241-247. 2014

#### 【研究期間と研究経費】

平成 26 年度－30 年度  
149,900 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.genome.umin.jp>