

先端ゲノミクスによる骨髄異形成症候群（MDS）の 病態解明と新規医療技術の開発



東京大学医学部附属病院がんセンター 特任助教 真田 昌

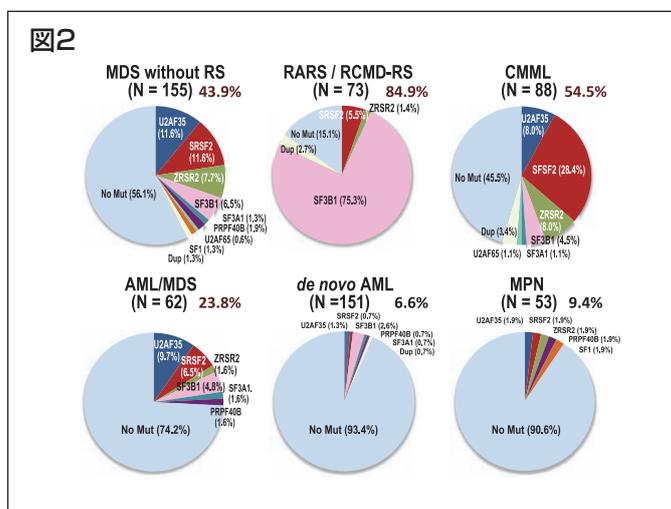
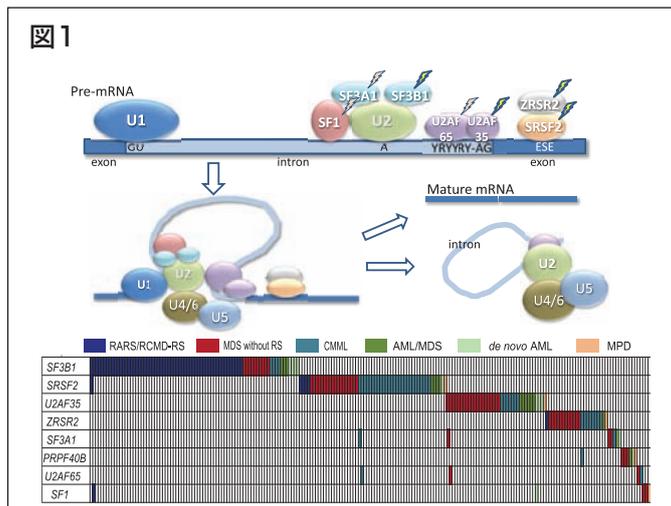
背景・目的

骨髄異形成症候群（MDS、不応性貧血）は血球減少と急性骨髄性白血病（AML）への移行を特徴とする難治性血液疾患である。高齢者を中心として近年増加傾向にあるが、骨髄移植などの造血幹細胞移植以外に根治的治療手段がなく、本症に有効かつ高齢者にも適応可能な治療手段の開発が強く望まれている。造血幹細胞に生じた後天的な遺伝子異常がMDSの原因と考えられ、一部は予後予測マーカーとして、臨床でも用いられているが、MDSの分子病態は依然として不明な点が多く残されている。一方、近年、遺伝子解析技術は革新的な進歩を遂げており、研究室レベルでヒトの全ゲノム配列を解読することが可能となり、疾患研究に応用されつつある。本研究では、先端的な遺伝子解析技術を用いた網羅的な変異解析研究によるMDSの原因分子の探索・同定を通じて、MDSの多様な分子病態を明らかとし、これらの分子を標的とした新たな分子創薬の基盤を構築することを目指した。

方法・結果

本研究への協力の同意が得られた29例のMDS（MDSから移行した白血病も含む）と診断された患者さんから骨髄穿刺液および正常対照として末梢血（Tリンパ球）または口腔粘膜を採取し、遺伝子解析研究に使用した。なお、研究の実施に際しては、事前にヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を受け、試料の匿名化など個人情報の保護に努めた。試料からゲノムDNAを抽出し、アジレント社Sure Select® kitを用いて、タンパク質の構造情報が含まれる翻訳領域（エクソン、全ゲノムの約1%）を選択的に濃縮し、イルミナ社の高速シーケンサーで配列決定を行った。正常細胞も合わせて解析し、MDS細胞（骨髄）に特異的に観察される後天的遺伝子変異を見出した。

解析の結果、29例に計268個のタンパク質の構造変化を生じさせる後天的変異が認められ、うち235個は変異遺伝子の報告がない新規変異遺伝子であった。複数例に共通して観察された変異の多くは既知の変異遺伝子であったが、16例にU2AF35、SRSF2、ZRSR2、SF3B1などのRNAスプライシングに重要な遺伝子群に変異が生じていることが明らかとなった。遺伝子変異はスプライシング時にイントロンの3'側を認識するU2複合体に集中しており、多数例の解析では排他的に認められた（図1）。様々な骨髄系腫瘍における変異頻度を調べたところ、本異常はMDS症例の半数以上に観察され、他の骨髄系腫瘍においては稀であった。中でもSF3B1遺伝子の変異は、環状鉄芽球を有するMDS病型の約75%と高頻度かつ特徴的に認められた（図2）。今回の解析で同定された代表的な変異遺伝子を細胞株に遺伝子導入を行うと、変異体を導入した細胞ではRNAスプライシングに異常が生じていることが観察された。（Yoshida K., Sanada M., et al. Nature 2011）



考 察

ゲノム解析技術は近年著しい進歩を遂げ、様々な疾患研究に用いられ、未知の遺伝子異常が急速に明らかとなりつつある。本研究により、MDSにおいてRNAスプライシングに関わる一連の遺伝子群に後天的変異が高頻度に生じていることを明らかとした。これまでも、いくつかの遺伝子変異がMDS症例において生じていることが報告されてきたが、その多くはAMLなど他の骨髄系腫瘍でも観察され、また変異頻度も低かった。本異常はMDSにおいて頻度が高いのみならず、特徴的であり、本成果によりMDSの病態研究が大きく進展することが期待される。

RNAスプライシングは、我々の身体の設計図であるDNAからRNAとして情報が読まれ、タンパク質合成に至る過程において重要な機構である。癌や一部の難病で、通常では観察されないスプライシングをされたRNAが検出されることが知られているが、スプライシングを司る分子の変異が報告されたのは初めてである。今回見出された変異によりスプライシングに変化が生じることは確認されたが、RNAスプライシング分子に異常を来すことにより何故MDSになるのか、現時点では不明であり、更なる病態解析を目的に本変異を標的としたモデルマウスを作成中である。RNAスプライシング分子の阻害剤が抗腫瘍効果を呈することが報告されており、基礎研究が進められている。後天的変異によりスプライシング機能の低下した異常細胞は、本薬剤に対して感受性が高い可能性が期待され、難治性疾患であるMDSに有効な治療薬となるかもしれない。