

骨髓異形成症候群における細胞代謝と ヒドロキシメチル化シトシン定量の調査研究

筑波大学医学医療系血液内科 准教授 坂田 麻実子



【研究の背景】

骨髓異形成症候群とは造血不全（正常に血液をつくれなくなる）と白血病化（白血病という血液のがんを発症する）を特徴とする難治性疾患です。高齢者に発症することが多いため、高齢化社会が進むにつれて、次第に患者数が増加しています。

骨髓異形成症候群は、ゲノムDNAとエピゲノム（ゲノムDNAあるいはヒストン修飾）の異常が総合して生じると考えられています。したがって、骨髓異形成症候群が加齢に伴って発症率が高くなるのは、加齢とともにこうしたゲノムDNA、エピゲノムDNA異常が次第に蓄積していくためと一般には考えられています。エピゲノム異常については、がん抑制遺伝子領域におけるシトシンDNAの異常なメチル化集積による転写抑制が最もよく研究されてきましたが、メチル化シトシンが集積するメカニズムは、長い間、明らかではありませんでした。こうした中、一昨年骨髓異形成症候群において、TET2（tet oncology family member2）遺伝子の機能欠損型変異が約20%～40%の症例でみられることが報告されました。TET2遺伝子はメチル化シトシンをヒドロキシメチル化シトシンへ変換する酵素をコードすることが明らかにされており、TET2遺伝子変異があるとDNA修飾に異常がきたしこのために骨髓異形成症候群の発症に至ると考えられています。しかしながら、残りの60-80%の症例では、TET2遺伝子の変異はみられません。このことから、少なくともTET2遺伝子変異以外のエピゲノム異常、さらには腫瘍発症のメカニズムが存在すると考えられます。

【研究方法】

骨髓異形成症候群やその背景となる加齢によるエピゲノム修飾への影響を明らかにするためにヒドロキシメチル化シトシン定量的解析をDot blot法により行いました。さらには、細胞代謝を中心とした「遺伝子異常以外のメカニズム」によりエピゲノム異常が生じるメカニズムを解析しました。

[結 果]

末梢血中の単核球および分離したT細胞において、加齢によるヒドロキシメチル化シトシン量は減少していました（図1）。一方、今回の研究では、当初の予想していた細胞代謝物質の一つである α ケトグルタル酸とヒドロキシメチル化シトシン量の相関を得ることはできませんでした。しかしながら、エピゲノム調節遺伝子Xの遺伝子発現量は減少していました（図2）。

図1

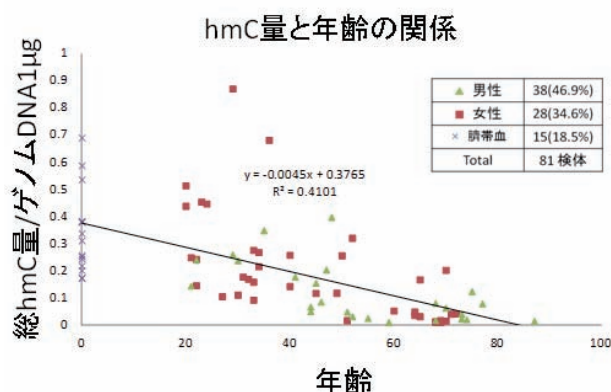
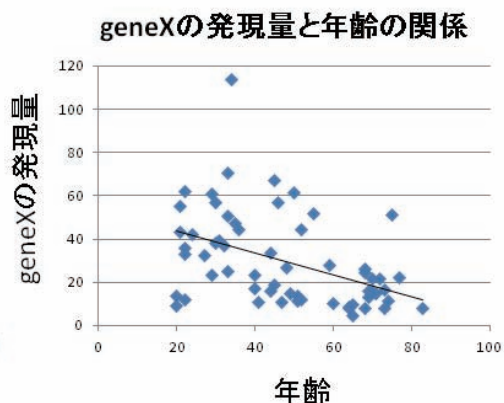


図2



[考 察]

本研究から、ヒドロキシメチル化シトシン量は骨髄異形成症候群の素因となる加齢変化の段階から減少していることが明らかとなりました。この研究は、当初予想していた細胞代謝ではありませんでしたが、遺伝子異常以外の仕組みによりヒドロキシメチル化シトシン量の調節異常をおこす新たなメカニズムを明らかにすることができました。

本研究は平成23年度医学研究奨励助成金のサポートで行いました。貴重な援助をいただきました公益財団法人難病医学研究財団の関係者の皆様に深く感謝を申し上げます。

