

## リボソーム RNA プロセッシング異常による造血器腫瘍発症メカニズムの解明

熊本大学 大学院生命科学研究部 臨床病態解析学分野

松井啓隆

近年の、次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異解析スループットの大幅な向上により、ごく稀なケースを除き、造血器悪性腫瘍の発症や進展に関与する体細胞遺伝子変異の大半が明らかになったといえる。このことは、とりもなおさず、これまで以上に丹念に個々の遺伝子変異がもたらす造血細胞の変化を解析する必要性が生じたということでもあり、我々のような細胞生物学・分子生物学的アプローチを主な研究手段としてきた血液学者に再びバトンが渡されたといえ、その責務は大きいと考えている。こういったなか我々は最近、急性骨髄性白血病症例のなかで、RNA ヘリケース活性をもつ DDX41 タンパク質をコードする遺伝子の機能獲得型体細胞変異 (DDX41 p. R525H 変異) を有する複数の症例を同定し、また、本遺伝子変異が概して高齢者の低形成白血病に特異的であることに気付いた。

DDX41 タンパク質の生理的な役割はこれまで明らかでなかったが、2015年5月に米国のグループが、本分子が mRNA スプライシングに関与することを初めて報告し、本遺伝子の変異が造血器腫瘍の発症に関与することを示した。我々が行った免疫沈降実験でも、確かに一部の既知 mRNA スプライシング因子が DDX41 と結合することが確かめられたので、我々もこの説を支持する。

一方で、我々は DDX41 がこれとは別の機能も併せ持っているのではないかと考え、解析を続けている。2013年にベルギーの研究グループが核小体タンパク質を網羅的に発現抑制し、これに伴う pre リボソーム RNA (pre-rRNA) のプロセッシングへの影響を評価した。その結果、数多くの pre-rRNA 制御因子の一つとして DDX41 がリストアップされた。この報告をヒントに我々は、DDX41 変異体の発現が pre-rRNA 制御に異常をきたし、リボソーム生合成障害を惹起するのではないかと想定している。rRNA のうち、18S, 5.8S, 28S の3つは 47S rRNA として一度に転写され、段階的にトリミングや切断を受けて成熟化したのち、リボソームに取り込まれる。DDX41 変異体を導入した白血病細胞では、47S, 41S, 34S pre-rRNA の相対的な発現増加と 21S pre-rRNA の減少が認められたので、おそらくプロセッシングの初期段階に DDX41 が関与するものとみられる。また、DDX41 変異体発現細胞では、リボソーム生合成が全般に抑制され、ある種の "Ribosomopathy" に準じた細胞表現型を呈することが分かった。今後、造血幹細胞・前駆細胞におけるこの状態の遷延化が、いわゆるがん幹細胞の維持機構として働くことを証明すべく、研究を進めている。

最後に、本研究をご支援くださいました日本対がん協会の皆さま、ならびにリレー・フォー・ライフプロジェクトにご寄付いただきました方々に厚く御礼申し上げます。私どもが行っている血液腫瘍発症の分子メカニズム解明が、いつか新しい治療法の確立につながることを目標として、今後も研究に注力してまいります。