

審査の結果の要旨

氏名 塩澤裕介

本研究は、骨髓異形成症候群において重要な役割を演じていると考えられる RNA スプライシング因子変異の病態を明らかにするため、主に骨髓異形成症候群患者由来の骨髓細胞について、トランスクリプトームシーケンシングにより RNA スプライシング異常の解析を試みたものである。また、同疾患の遺伝子発現プロファイルについての網羅的解析も行なっており、下記の結果を得ている。

1. 骨髓異形成症候群で特に高頻度に変異が認められる RNA スプライシング因子である *SF3B1* と *SRSF2* の 2 つの遺伝子について、それぞれの変異を有する患者由来の骨髓細胞の解析の結果、各変異に特徴的なスプライシング異常を同定した。*SF3B1* 変異ではスプライシングの際の下流側の接合点である 3' スプライス部位の偏位が、*SRSF2* 変異ではエクソンを飛ばす、または逆に異常なエクソンを含めるといった、エクソン単位の異常が高頻度に認められた。
2. スプライシング異常がタンパク構造へ与える影響を調べたところ、約半数が異常な終止コドンを生じ、アミノ酸の大きな欠失を来すことで遺伝子機能を減弱させていると考えられた。また、異常な終止コドンを持つ mRNA の多くが細胞内で分解を受けており、mRNA 量の著明な低下を招いていることも明らかになった。
3. *SF3B1* 変異を有する骨髓異形成症候群は、ヘムの合成異常によるミトコンドリア内への鉄の蓄積が特徴的である。その病態として、ヘムの輸送に関わる遺伝子である *ABCB7* と、ポルフィリンからヘムの合成を行なう酵素の一つをコードする *PPOX* の 2 つが、*SF3B1* 変異によるスプライシング異常の標的となっていることが明らかになった。いずれの遺伝子もスプライシング異常により mRNA の途中で終止コドンが生じており、正常なトランスクリプトの減少から遺伝子機能の低下を来していると考えられた。
4. *SRSF2* 変異を有する骨髓細胞異形成症候群の患者では、血球分画のなかでも単球系の増加が特徴的に認められる。その病態と関連した異常として、ヒストンのメチル

化に関わる *EZH2* において、*SRSF2* 変異によるスプライシング異常が複数認められた。これらの異常はいずれも、mRNA の途中で終止コドンを生じさせていた。*EZH2* 変異を有する患者では *SRSF2* 変異と同様に単球系の増加が特徴的に認められ、その機能低下は *SRSF2* 変異の病態に寄与していると考えられた。

5. 骨髄異形成症候群患者の骨髄細胞について遺伝子発現プロファイリングを行なったところ、本疾患の発現プロファイルは2つのクラスターを形成することが明らかになった。これらのクラスターは、血球分化や細胞内シグナル伝達に関わる遺伝子の発現に顕著な違いを有しており、独立した予後因子となっていた。

以上、本論文は骨髄異形成症候群の骨髄細胞について RNA スプライシングと遺伝子発現の網羅的解析を行い、RNA スプライシング因子変異の病態と遺伝子発現プロファイルによる新たな予後予測モデルを明らかにした。本研究は、RNA スプライシング因子の変異によって惹起されるスプライシング異常の新規標的遺伝子を多数同定しており、骨髄異形成症候群の病態解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。