

審査の結果の要旨

氏名 吉田 健一

本研究は骨髄異形成症候群（MDS）の遺伝学的基盤を明らかにするため、高速シーケンサーを用いた全エクソンシーケンスを施行し、その結果として高頻度にみられた RNA スプライシング因子の遺伝子変異について機能解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. MDS および慢性骨髄単球性白血病（CMML）などの関連する骨髄性腫瘍では RNA スプライシング因子の変異が、病型により 40～85%と極めて高頻度かつ特異的にみられ、特に *SF3B1* 遺伝子の変異は環状鉄芽球の増加により特徴付けられる RARS、RCMD-RS という病型の MDS では 75%と高頻度に見られ、*SRSF2* 遺伝子の変異も CMML で高頻度に認められた。本研究により、がん研究における高速シーケンス技術の有用性が示された。
2. RNA スプライシング因子の変異は、RNA スプライシングの初期のステップで構成されて 3'スプライス部位の認識に関わっているスプライセオソーム E/A 複合体を構成する *U2AF1*、*SRSF2*、*SF3B1*、*ZRSR2* などの遺伝子に特に高頻度に見られ、より低頻度には *SF3A1*、*SF1*、*U2AF2*、*PRPF40B* にも変異がみられていた。これらの遺伝子は、変異がみられた症例ではほぼ排他的に変異していて、RNA スプライシングの機能が共通してこれらの遺伝子変異の標的となっていると考えられた。
3. 高頻度に見られた変異の一つであった *U2AF1* S34F 変異を HeLa 細胞に導入することで、実際に 3'スプライス部位の認識の障害など、RNA スプライシングの異常が起こっていることが示された。
4. 変異型 *U2AF1* を HeLa 細胞に導入することで細胞増殖が抑制され、アポトーシスが增加していることが示され、またマウス造血幹細胞である CD34-KSL 細胞に変異型 *U2AF1* を導入すると造血再構成能の低下がみられた。
5. MDS および関連する骨髄性腫瘍における RNA スプライシング因子の高頻度な変異の発見により、がんで RNA スプライシング因子の遺伝子の変異がみられることが初めて示された。

以上、本論文は MDS の全エクソンシーケンスにより、RNA スプライシング因子の遺伝子変異が高頻度に見られることを明らかにした。本研究は、MDS および関連する骨髄性腫瘍の遺伝学的基盤の解明に重要な貢献を果たしており、学位の授与に値すると考えられる。