

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	角野 萌
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Biological implications of somatic DDX41 p.R525H mutation in acute myeloid leukemia (急性骨髄性白血病における DDX41 p.R525H 体細胞変異の生物学的意義)			
論文審査担当者			
主 査	教授	小林 正夫	印
審査委員	教授	瀧原 義宏	
審査委員	准教授	仲 一仁	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>最近、遺伝子疾患や悪性腫瘍において大規模なゲノム解析がなされ、疾患発症に関連した遺伝子異常が次々と明らかになりつつある。一方でその変異がどのように腫瘍化に関与しているかについては不明な点が多い。本研究では、急性骨髄性白血病(AML)や骨髄異形成症候群(MDS)患者の病態解明や新規治療開発のため、これらの疾患の患者骨髄あるいは腫瘍細胞を含む末梢血に由来する CD34 陽性細胞を収集し、次世代シーケンサーによる mRNA シークエンスを行った。その結果、23 症例のうち 3 症例で DEAD box family に属する ATP 依存性 RNA ヘリケースとして知られる DDX41 に反復性の変異 (p.R525H) が同定され、興味深いことに、いずれも変異が同定された症例は臨床的に低形成白血病の形質を示していた。そこでヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞に DDX41 の野性型および変異型の遺伝子導入を行い、変異型 DDX41 による白血病の発症機序および変異型 DDX41 と白血病の表現型との関連を解明するための解析を行った。</p> <p>DDX41 は既述のように DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box というモチーフを有する RNA ヘリケースであり、既報では mRNA や rRNA のプロセッシングやスプライシング、発生時のアポトーシスに関与していると報告があるがその詳細な機能については不明である。本研究では、p.R525H 変異が、ATP 結合モチーフ内に存在していることから、変異によってもたらされる ATPase 活性の変化が白血病発症に関与している可能性を検討し、その結果、以下のような知見が得られた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DDX41 のヘリケースドメインのリコンビナント蛋白質を作成し ATPase assay を行ったところ、p.R525H 変異を有する蛋白質では ATPase 活性が低下していた。</li> <li>• ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞に野性型および変異体の DDX41 を発現させたところ、変異体で細胞増殖能低下が認められた。</li> <li>• 変異体を発現した細胞ではリボソームの生合成異常が認められており、核小体ストレスが存在することが予想された。</li> <li>• 変異体の細胞では核小体蛋白質と MDM2 の結合の増強が認められた。</li> <li>• GSEA 解析で細胞周期に関する遺伝子や RB 蛋白質の標的遺伝子の発現低下が認められた。</li> </ul>			

- ・ 変異体を発現した細胞では RB 蛋白質の蓄積およびそのユビキチン化の低下が認められた。

上記の結果から、DDX41 p.R525H の変異は下記のメカニズムで低形成白血病の病態形成に関与していることが推定される。

- (1) 変異により ATPase 活性が低下しリボソーム生成に異常を来す
- (2) 核小体ストレスにより過剰となったリボソーム蛋白質は MDM2 と結合する
- (3) これにより MDM2 による RB 蛋白質のユビキチン化が阻害される。
- (4) RB 蛋白質は E2F に結合にその転写活性を抑制することにより細胞周期に関連した遺伝子の転写が阻害され、アポトーシスや cell cycle arrest が生じる。

すなわち、造血幹細胞は静止状態にありこのような核小体ストレス下でも生存は可能であるが、活発な細胞増殖や分化はできず、これが低形成白血病の病態に関与している可能性が想定される。低形成白血病は臨床的にも予後不良とされており、本研究を通じたさらなる病態の解明が今後の新規治療法の開発に寄与することも期待される。

以上のように本論文は、骨髄系腫瘍の発症に関連する新たな遺伝子異常である DDX41 p.R525H による低形成白血病発症の分子機構の理解に貢献するものであり、臨床血液学の発展に資すること大であることから、審査委員会全員は本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分なものであると認めた。