

【目的】骨髄異形成症候群 (MDS : myelodysplastic syndromes) とその関連疾患は、血球形態の異常を伴った骨髄不全と急性骨髄性白血病 (AML : acute myeloid leukemia) への移行を特徴とし、高齢者に好発する慢性骨髄性腫瘍である。高齢者に適応可能な根治的治療手段を欠く一方で、その本質的な病因については、本症を特徴づける変異が知られておらず長く不明であった。近年、我々およびその他の研究グループにより、RNA スプライシング因子の変異が本症に高頻度かつ特異的に認められることが発見され、病態の理解に大きな突破口が認められた。一方で、その機能的側面については多くが未解明であり、新規遺伝子変異による MDS 発症の分子メカニズムを解明することが、治療抵抗性の MDS の病態の理解、さらには分子診断・治療法の改善のために強く望まれている。そこで、本研究は、スプライシング因子変異の機能解析を通じて、治療抵抗性の MDS の病態の理解とその克服に資することを目的とした。

【方法】スプライシング因子 *SRSF2* に集積するホットスポット変異 (P95H) に関するコンディショナルノックインマウスモデルを作成した。造血系組織の病理組織学的評価およびフローサイトメトリーによる表現マーカー解析による造血細胞分画プロファイルの解析を行った。また、競合的骨髄移植実験により造血幹細胞の長期骨髄再構築能を評価した。さらに、RNA シーケンスにより、*Srsf2* 変異による発現異常およびスプライシング異常の標的遺伝子の探索を行った。

【結果】本研究では主に次の 5 点について明らかになることができた。1) *Srsf2* P95H 変異マウスは大球性貧血を示すものの長期観察 (~2 年) にて MDS を発症しない、2) *Srsf2* 変異マウスは造血幹前駆細胞数の減少と骨髄再構築能の低下を示す、3) 致死量放射線照射したマウスに *Srsf2* 変異骨髄細胞を移植すると、レシピエントマウスは MDS 様の表現型、および造血不全による生存率低下を示す、4) *Srsf2* 変異造血幹前駆細胞は、移植のストレス下において MDS 症例に特徴的な発現異常を示す、5) *Srsf2* 変異造血幹前駆細胞は、多数の標的遺伝子 (*Csf3r*, *Fyn*, *Gnas*, *Hnrnpa2b1*, *Trp53bp1* など) において、異常カセットエクソンを代表とするスプライシング異常を示す。

*Srsf2* 変異の単一の効果では MDS を発症しないものの、移植による造血ストレス下で MDS 発症が促進されるという観察結果は、加齢による遺伝子異常の蓄積や造血環境が病態に重要な役割を果たすことを示唆している。興味深いことに、移植による複製ストレス下では、定常状態下と比較しより多数の遺伝子がスプライシング異常を示しており、加齢による遺伝子異常の蓄積や造血環境が MDS の病態に重要であることが明らかとなった。

#### Srsf2 P95H 条件的ノックインマウス

