

**【目的】** 急性骨髄性白血病 (AML) の一部では、*inv(3)*あるいは *t(3;3)*などの染色体レベルでの異常により、がん遺伝子とされる *EVI1* (*MECOM*) 遺伝子がエンハンサーハイジャッキングと呼ばれる現象を介して異所的に高発現しており、予後不良である。これらの特徴的な白血病では、RNA スプライシング因子である *SF3B1* の変異がたびたび認められることが知られているが、その生物学的な意義は全く解明されていない。本研究では、*SF3B1* 遺伝子変異がもたらすスプライシング異常が *inv(3)/t(3;3)AML* とどのように協調するかについて、分子レベルで明らかとすることを目的とした。

**【方法】** Memorial Sloan Kettering Cancer Center の大規模 AML データベースの中から *inv(3)*あるいは *t(3;3)*を含む AML 患者を抽出し、体細胞変異の観点から *SF3B1* 変異が有意にオーバーラップしているか検討した。続いて、*Sf3b1* 変異ノックインマウスモデルと *inv(3)*モデルを交配したマウスモデルを作製し、*in vivo* での協調の有無を検討した。次に、*inv(3)/t(3;3)*と *SF3B1* 変異を同時に認める AML サンプル、どちらか一方をもつ AML サンプル、いずれも持たない AML サンプルの遺伝子発現とスプライシングについてヒト・マウス双方から解析を行った。

**【結果】** *SF3B1* 遺伝子変異は AML 全体では稀であるものの、63 例の *inv(3)/t(3;3)AML* のうち、17 例 (27%) で検出され、最も高頻度に認められる体細胞変異であった。*Sf3b1* 変異ノックインマウスと *inv(3)*モデルマウスは、ミエロイド系列への分化誘導を伴い、協調的により早期に AML を発症させることを確認した ( $P=0.0021$ )。RNA-seq による発現解析では、遺伝子発現の変化とスプライシングの変化の大部分は、それぞれ、*inv(3)*と *SF3B1* 変異によって惹起されていた。興味深いことに、両者の異常を伴う造血幹細胞においては、*MECOM* の DNA 結合に関与する ZF2 ドメインに 6 アミノ酸がインフレームで挿入されるスプライシング異常が生じていた。ミニジーンアッセイの結果、*SF3B1* 変異体は通常とは異なる分岐点、3'スプライス部位、スプライシングエンハンサーを利用していた。ChIP-seq による解析から、この新規 *MECOM* バリエントは DNA への結合性を変化させており、発がんを誘導するアイソフォームと考えられた。さらに、先天性 *MECOM-associated syndrome* においても、同じ 3'スプライス部位の変異を有する症例が観察され、*SF3B1* 変異細胞と同様に 6 アミノ酸が挿入される新規のアイソフォームが形成されていた。以上より、*SF3B1* 変異が *inv(3)/t(3;3)AML* において誘導する新規アイソフォームと発がんとの関連性を示すことができた。

#### *SF3B1*遺伝子変異によるMECOMスプライシング異常

