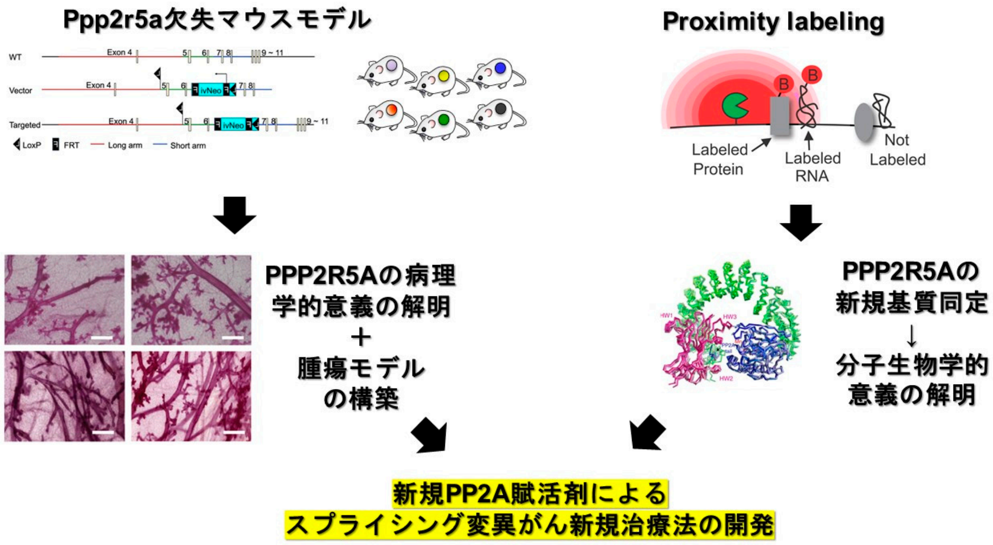
57　新規PP2A賦活剤によるスプライシング変異がん駆逐療法	吉見　昭秀

【目的】RNA splicing factor の遺伝子変異（以降 SF 変異）ががんにおいて高頻度に同定されることが発見されて以来、世界では毎年 SF 変異がんに罹患する患者が 40〜60 万人にも上ることが明らかになり、SF 変異によるがんの病態解明と治療法開発は喫緊の課題である。我々は最近、がんで最も多い SF 変異である *SF3B1* 遺伝子変異が、PPP2R5A の mis-splicing を介して MYC を活性化し慢性リンパ性白血病の発症に関わることを報告した。この研究結果から、我々は *SF3B1* 変異がんにおいて PPP2R5A が病態形成の中心的役割を果たしている可能性が高いと考えた。これまでに PPP2R5A の機能喪失が各固形癌においてどのようにして発がんに関わるのか、それぞれのがん種ごとに PPP2R5A を B サブユニットとして含む PP2A 複合体の基質は何であるのか、どのようにして PPP2R5A の喪失を治療応用に結びつければよいのかはまだ明らかになっていないことから、本研究においてはこれらの疑問点の解明に取り組むこととした。具体的には、PPP2R5A 機能喪失の生物学的影響の解析および PPP2R5A の結合タンパク質（PPP2R5A を含む PP2A 複合体の基質）の同定を通じて PPP2R5A の病理学的、分子生物学的意義を明らかにするとともに、その過程で開発される PPP2R5A 喪失腫瘍モデルを用いて、新規 PP2A 賦活剤の治療効果を評価し、新規治療法の開発を目指すこととした。

【方法】*Ppp2r5a* 条件的欠失マウスの解析のため、*Ppp2r5a* 条件的欠失マウスの個体・組織を用いて表現形質を検討した。また、Proximity labeling 技術により PPP2R5A の新規基質の同定を試みた。

【結果】まず我々は *PPP2R5A* 遺伝子の mis-splicing に関する解析をがん横断的に実施し、*PPP2R5A* 遺伝子の mis-splicing は特に乳がんにおいて強く生じていることを突き止めた。乳腺特異的に Ppp2r5a を欠失させるために *Ppp2r5a* 条件的欠失マウスと Mmtv-cre transgenic マウスを掛け合わせたところ、4 か月齢の Mmtv-cre Ppp2r5a$^{-/-}$マウスでは、対照群と比較して Ductal Hyperplasia が認められ、発がんに関連する表現形質が既に観察された。また、APEX2 を利用した Proximity labeling 技術を導入することにより、PPP2R5A の結合蛋白質を Mass spectrometry で検出した。この中には新規 PPP2R5A 基質候補が含まれていた。

本研究の全体像