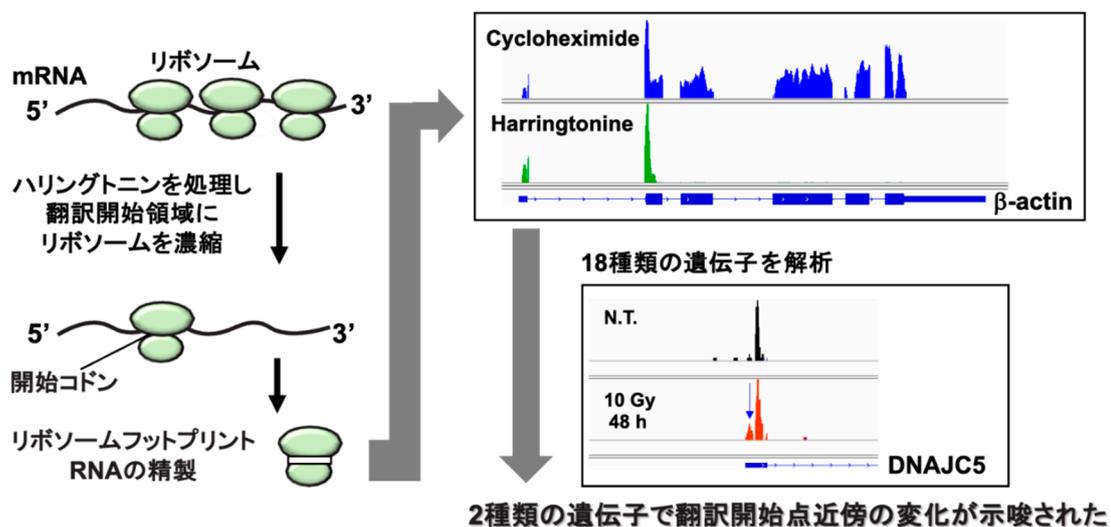


【目的】 免疫チェックポイント阻害剤 (ICI : Immune-checkpoint inhibitor) は様々ながん種に適応されるが、単剤では十分な効果を発揮できないケースが多く存在するため、治療効果を高める方法が模索されている。DNA 損傷を誘導する化学療法剤や放射線治療は免疫応答を促進すると考えられていることから、ICI と化学放射線療法を併用する臨床試験が世界中で行われている。しかしながら、DNA 損傷を誘発してがん細胞を殺傷するはずの放射線治療や化学療法剤が、いかにして抗腫瘍免疫を活性化しているのか、その分子メカニズムはほとんど明らかになっていない。著者の所属する研究グループでは、化学放射線治療が DNA 損傷シグナル依存的に、免疫抑制分子 PD-L1 の発現誘導を引き起こすことを見出し報告している。さらに著者は、放射線や化学療法剤などによって誘発された DNA 損傷が HLA クラス I の提示を促進すること、すなわち腫瘍環境内で免疫活性が高まることを明らかにしている。特に著者は、DNA 損傷後に発生する抗原は、パイオニアラウンド翻訳を介して産生されるという独自の抗原産生モデルを提案している。さらに DNA 損傷依存的にパイオニアラウンド翻訳が促進される mRNA アイソフォームを 20 種類 (18 種類の遺伝子) 同定している。これらの属するパスウェイの遺伝子は、5'UTR から翻訳されることが示唆されており、開始コドン AUG に依存しない翻訳が生じている可能性が考えられた。そこで本研究では、DNA 損傷依存的に生じる翻訳開始変化とその分子機構の解明を目指した。

【方法】 X 線非照射および 10 Gy X 線照射 48 時間後のヒト正常網膜色素上皮 (RPE : Retinal Pigment Epithelium) を用いてリボソームプロファイリングを行った。シーケンス生データに対してトリミングや UMI 抽出、マッピング等の処理を行い、ゲノムにマップされたデータを用いて Metagene 解析および IGV による可視化を行った。18 種類の遺伝子について、翻訳開始点近傍を可視化することでマッピングパターンの変化を解析した。

【結果】 Metagene 解析により、フットプリントがコーディング領域 (CDS) 内に存在していること、3 塩基周期性を持つことが確認されたため、リボソームプロファイリングが適切に実施できたと考えられた。また、ハリングトニン処理により翻訳開始点近傍にフットプリントが濃縮されることが確認できた。これら結果は X 線非照射群および照射群で認められた。そこで次に、パイオニアラウンド翻訳が促進された 18 種の遺伝子について、翻訳開始点近傍を解析した。その結果、2 種類の遺伝子 (*CDC73*, *DNAJC5*) でリードの分布パターンが変化することが示唆された。

X 線が翻訳開始点近傍のリボソーム局在に及ぼす影響



2種類の遺伝子で翻訳開始点近傍の変化が示唆された