

182 RNA編集酵素ADARによる腫瘍の遺伝子不安定性惹起機序	原田 武志
-------------------------------------	-------

【目的】 多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) は、骨髄内で前癌状態の意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance : MGUS) から無症候性、症候性骨髄腫、次いで形質細胞白血病へと遺伝子発現異常を積み重ね治療抵抗性を獲得しつつ進展する難治性造血器悪性腫瘍である。MM において、遺伝子発現の不安定性は MM 細胞が持つ細胞遺伝学的因子や腫瘍微小環境、抗がん薬による外的ストレスなどにより惹起されると考えられるが、その遺伝子不安定性が惹起される分子機序は未だ不明である。MM はその進展や治療抵抗性の獲得とともに、1 番染色体の増幅 (1q gain) が高頻度に出現する。RNA 編集酵素 adenosine deaminases acting on RNA (ADAR) は染色体 1q21.3 座に存在し、遺伝子発現を大きく変化させる原因因子と考えられる。MM の進展機序および遺伝子不安定性を惹起する分子機序を解明するために、本研究では、MM における ADAR の治療標的としての意義を明らかにすることを目的とした。

【方法】 ヒト MM 細胞株、MM 患者検体および健常人由来の末梢血単核細胞を用いて、免疫組織化学およびウェスタンブロット法により ADAR のタンパク発現解析を行った。MM 細胞株 RPMI 8226 や JJN3 において、shRNA による ADAR 遺伝子発現抑制を行い、アポトーシスの誘導や ADAR 関連経路の変化をフローサイトメトリーおよびウェスタンブロット法で解析した。また、ADAR 発現抑制 JJN3 を使用して、LC-MS/MS 解析により ADAR が制御するタンパクの同定を試みた。

【結果】 ヒト MM 細胞では、ADAR が高発現しており、ADAR の発現抑制は MM 細胞にアポトーシスを誘導させ、治療標的因子になり得ることが明らかとなった。抗 MM 薬の中でも、細胞傷害活性の高い HDAC 阻害薬やプロテアソーム阻害薬は、ADAR の発現抑制を来すと同時に、DNA 損傷マーカー γ -H2A.X の増加と逆相関するように MDA5 や PKR の発現低下を認めた。また、MM 細胞において ADAR の発現抑制は、アポトーシス制御に関わる ACIN1 やメタボリズムに関わる PDHA1 などの発現変化をきたし、ADAR が制御する候補分子として抽出できた。

ADAR-miRNA/mRNA-タンパク発現制御機構による MM の進展

