



令和6年2月27日

報道機関 各位

熊本大学

多発性骨髄腫関連遺伝子 DIS3 の造血における 機能を解明

(ポイント)

- 多発性骨髄腫^{※1}で高頻度に変異^{※2}が見つかっている遺伝子DIS3の造血^{※3}における機能を明らかにしました。
- DIS3は造血幹細胞や造血前駆細胞のDNA損傷を防ぐことで造血を支持していることが分かりました。
- 今後、DIS3機能不全が多発性骨髄腫を促進する仕組みの解明に繋がることが期待されます。

(概要説明)

熊本大学生命資源研究・支援センターの大口裕人准教授らの研究グループは、3大血液がんのひとつ多発性骨髄腫において高頻度に変異が認められる遺伝子DIS3の造血細胞における機能を解析し、DIS3が造血を支持する仕組みを解明しました。DIS3は造血細胞でDNA損傷を抑制することで細胞死を防いでおり、正常な造血に必須の遺伝子であることを発見しました。今後、DIS3機能不全を介した骨髄腫進展機序の解明の糸口になることが期待されます。

本研究成果は、米国血液学会誌「Blood Neoplasia」に令和6年2月15日(木)にFirst Edition版で公開されました。

本研究は、同大学発生医学研究所細胞医学分野の衛藤貫助教、中尾光善教授、生命資源研究・支援センター分子血管制御分野の南敬教授、疾患モデル分野の荒木喜美教授、国際先端医学研究機構白血病転写制御分野の久保田翔助教(研究当時)及び指田吾郎教授ら複数の研究グループとの共同研究です。

また、本研究は、科学研究費補助金(20K08734、JP 16H06276 (AdAMS))、公益財団法人新日本先進医療研究財団研究助成、特定非営利活動法人日本白血病研究基金研究助成、公益財団法人SGH財団がん研究助成の支援を受けて行われました。

(説明)

[背景]

3大血液がんのひとつである多発性骨髄腫の治療法は、新規治療薬の導入により年々進歩していますが、未だにこのがんでは治癒を見込めません。そのため、多発性骨髄腫の病態解明が求められています。近年のゲノム^{*4}解析により、多発性骨髄腫における遺伝学的変化^{*5}が解明されてきていますが、その一方で、個々の遺伝学的変化が骨髄腫細胞にもたらす意義についての理解は追いついていません。骨髄腫細胞では高頻度にDIS3の変異や欠失^{*6}が見つっていますが、正常の造血細胞や骨髄腫細胞でのDIS3の機能は十分に理解されていませんでした。

[研究の内容と成果]

本研究ではまず造血細胞におけるDIS3の機能を明らかにするため、造血細胞でのみDIS3遺伝子が機能しないマウスを作製し検証しました。このマウスでは、著しい造血障害が起こることが分かりましたが、詳細に調べたところ、造血幹細胞や造血前駆細胞といった血液細胞を作るもとになる細胞が減少していることが分かりました。そして、これらの細胞ではDNAの傷が増えており、そのため、細胞死が引き起こされていることが明らかになりました。つまり、DIS3は造血細胞をDNA損傷から守り、細胞死を防いでいることが明らかになりました(図1)。

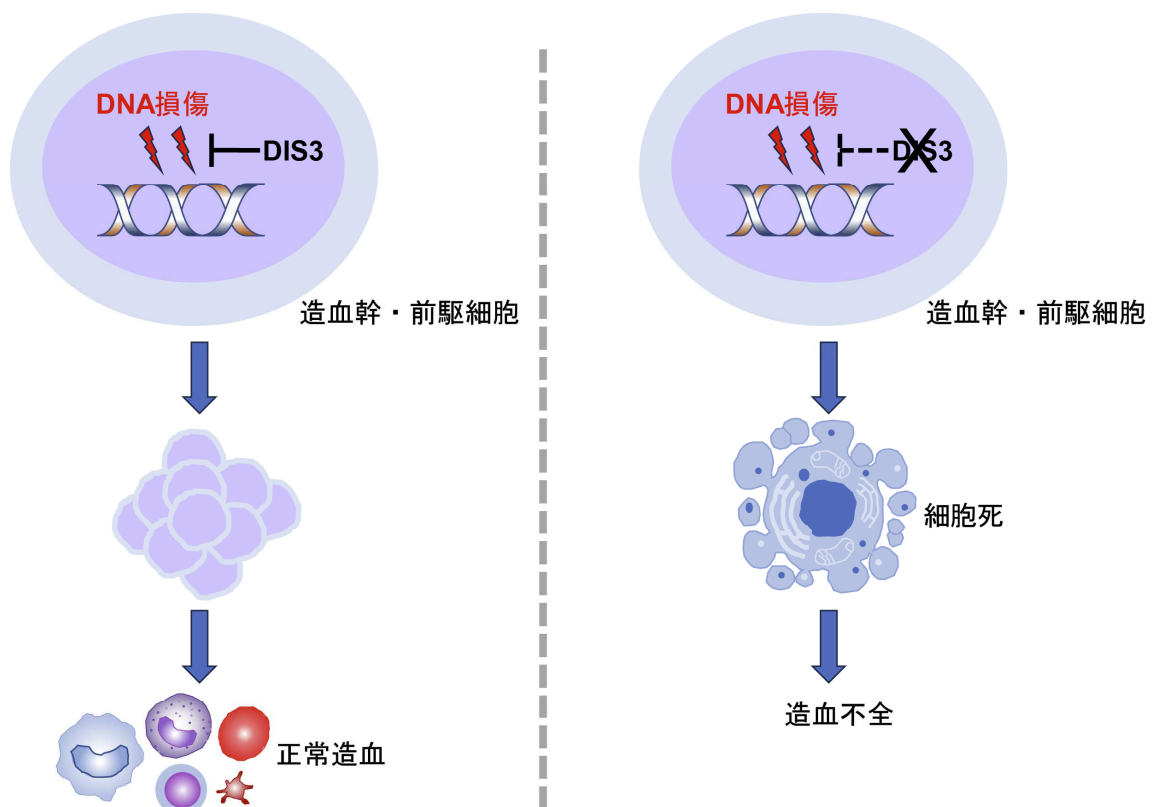


図1 造血におけるDIS3の役割

続いて、DIS3機能不全が多発性骨髄腫を引き起こすかを調べました。骨髄腫細胞ではDIS3遺伝子の機能を低下させる変異や欠失がしばしば見つかっています。そこで、骨髄腫細胞の起源とされる後期B細胞^{※7}でのみDIS3遺伝子が機能しないマウスを作製しました。しかしながら、このマウスからは多発性骨髄腫は発症せず、多発性骨髄腫はDIS3機能不全だけではなく、他の遺伝学的変化との協調で引き起こされることが示唆されました。

[展開]

本研究により、造血細胞におけるDIS3の機能の一端が解明されました。DIS3機能不全は造血細胞のゲノムを不安定にすることが分かりました。発がんにはゲノム不安定性が関係しているため、DIS3機能不全が誘導するゲノム不安定性が多発性骨髄腫進展に関与していることが推測されます。本研究の知見を糸口に、今後多発性骨髄腫進展の仕組みが明らかにされていくことが期待されます。

[用語解説]

※1 多発性骨髄腫：白血病、悪性リンパ腫と並ぶ血液がんの一つ。B細胞の最終分化段階である形質細胞（抗体を作る細胞）の性質を持つ腫瘍。

※2 変異：遺伝子上のDNA塩基配列が異なる配列に置き換わること。

※3 造血：血液細胞（白血球、赤血球、血小板）を作る働き。血液細胞は造血幹細胞を起源とし、そこから造血前駆細胞が作られ、最終的に白血球、赤血球、血小板が作られる。

※4 ゲノム：ある生物のもつ遺伝情報(DNA)の全体を指す。ヒト細胞では46本の染色体から構成される。

※5 遺伝学的変化：遺伝子情報が変化してしまう現象。遺伝子変異やコピー数変化、染色体変化（転座や欠失など）が含まれる。

※6 欠失：染色体の一部が消失してしまう現象。

※7 B細胞：免疫細胞であるリンパ球の1種。最終的に形質細胞へと分化し、抗体を作る。

(論文情報)

論文名：**Multiple myeloma-associated DIS3 gene is essential for hematopoiesis but loss of DIS3 is insufficient for myelomagenesis**

著者：Hiroto Ohguchi*, Yasuyo Ohguchi, Sho Kubota, Kan Etoh, Ai Hamashima, Shingo Usuki, Takako Yokomizo-Nakano, Jie Bai, Takeshi Masuda, Yawara Kawano, Takeshi Harada, Mitsuyoshi Nakao, Takashi Minami, Teru Hideshima, Kimi Araki, Goro Sashida

*Corresponding author

掲載誌 : **Blood Neoplasia**

doi : 10.1016/j.bneo.2024.100005

URL :

<https://ashpublications.org/bloodneoplasia/article/doi/10.1016/j.bneo.2024.100005/514983/Multiple-myeloma-associated-DIS3-gene-is-essential?searchresult=1>

【お問い合わせ先】

熊本大学生命資源研究・支援センター

疾患エピゲノム制御分野

担当 : 独立准教授 大口 裕人 (おおぐち ひろと)

電話 : 096-373-6596

e-mail : ohguchi@kumamoto-u.ac.jp