

研究題目 1q 増幅多発性骨髄腫に対する A-to-I RNA 編集酵素 ADAR1 と 二本鎖 RNA 代謝機構を標的とする新規治療戦略の創出

研究組織

研究代表者：原田武志（徳島大学 大学院医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝内科学分野）

共同研究者：片桐豊雅（徳島大学先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野）

研究分担者：松下洋輔（徳島大学先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野）

【1】研究の概要

[1-1] 本研究の目的・概要

造血器悪性疾患である多発性骨髄腫 (MM) では、その進展に伴い、MM 細胞は 1 番染色体長腕の増幅 (Amp 1q) を獲得する。Amp 1q は、難治性因子として注目されているが、MM の進展と治療抵抗性をもたらす機序は不明である。本研究では、1q21.3 に存在する二本鎖 RNA 編集酵素 adenosine deaminases acting on RNA (ADAR1) が MM の進展、1q コピー数の増加に伴い、その発現を高めていることに着目し、MM 細胞の生存と増殖に関わる機能を明らかにすることで、新規治療戦略の基本骨格の創出を目的とする。

[1-2] 研究の方法・経過

shRNA または CRISPR-Cas9 を用いて、MM 細胞の *ADAR1* 発現の抑制／欠失を行い、あるいは *ADAR1* cDNA を導入し、その後のアッセイに遺伝子発現操作 MM 細胞を用いた。細胞生存の評価は、CCK-8 アッセイで、蛋白発現変化解析はウエスタンブロット法で評価した。

【2】研究成果

[2-1] 本共同研究で明らかになった研究成果

ADAR1 には分子量 110 (p110) と 150 (p150) の2つのアイソフォームが存在し、ADAR1 p150 は IFN 誘導性遺伝子として認知されている。MM 細胞において、IFN- α を処理すると、ADAR1 p110 の発現に変化を認めなかったが、ADAR1 p150 は発現が高まった。健常人由来の末梢血単核細胞では、ADAR1 の発現レベルは低く、IFN での反応も乏しかった。*ADAR1* 発現抑制 MM 細胞に IFN- α を処理すると、協調的な細胞傷害が誘導された。その反対に、*ADAR1 p150* 強制発現 MM 細胞では、IFN- α による細胞傷害が部

分的に阻害されていた。

ADAR1 発現抑制 MM 細胞での IFN- α による細胞死の機序解析のために、アポトーシスを中心に評価を進め、caspase8 の活性化（切断）を確認した。また、IFN- α 刺激後では、二本鎖 RNA 代謝機構に関わる構成因子 MDA5 や MAVS の蛋白発現が上昇することを確認した。

[2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

ADAR1 の MM 治療標的としての意義およびその標的阻害を活かす治療戦略のための基本骨格を見出した。

さらなる検討により、本研究課題で見出した治療法の理論的解釈が進められれば、新たな MM 分子病態の理解と治療法の開発に繋がれる可能性がある。

【3】主な発表論文等

[3-1] 論文発表

なし

[3-2] 学会発表

なし

[3-3] 成果資料等

なし

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

IFN 刺激下での MM 細胞の ADAR1 p150 の二本鎖 RNA 編集作用とアポトーシス抑制機序を明らかにする。そのために、二本鎖 RNA 編集関連遺伝子の変化に着目して、アデノシンからイノシンへと変換される二本鎖 RNA を中心に NGS を用いて解析する。また、二本鎖 RNA に関する MDA5-MAVS 経路や PKR による翻訳制御機構に関連する解析も進める。