2024 年度

創発的研究支援事業　年次報告書【公開版】

研究担当者	鈴木　啓道
研究機関名	国立がん研究センター
所属部署名	研究所　脳腫瘍連携研究分野
役職名	分野長
研究課題名	U1 snRNA 変異型髄芽腫における RNA 異常プロセスの解明と治療標的の同定
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究課題では、U1 snRNA 変異が引き起こす RNA プロセシング異常の分子機構を解明し、それが髄芽腫の発症や進展に与える影響を明らかにすることを目的とした。該当年度には、髄芽腫臨床検体および変異導入細胞株を用いて、一分子ロングリード cDNA シークエンス技術の改良を行い、従来の課題であった RNA 断片の選択的読み取りを回避し、全長アイソフォームの網羅的解析が可能となった。これにより、臨床検体においても良質なシークエンスデータの取得が可能となり、転写開始点やスプライシングバリアントの正確な同定が実現した。また、Direct RNA シークエンスによる RNA 修飾解析を行い、U1 snRNA 変異型髄芽腫において m6A 修飾が有意に増加していることを明らかにした。これは、スプライシング異常に加えて RNA 修飾の異常が腫瘍特異的に生じていることを示唆するものである。さらに、polyA 付加部位の解析においては、N 末端側 intron における異常な polyA 集積が認められ、polyA 化制御機構における未成熟 RNA の選別異常の可能性が示唆された。加えて、Pangenome graph reference を用いた U1 snRNA ゲノム領域の構造解析により、当該領域には多様なコピー数多型や構造異常が存在することが判明した。これらの構造的多型に基づき、高精度な変異予測・診断が可能となった。以上の成果は、U1 snRNA 変異が RNA 代謝全体に及ぼす包括的な影響を明らかにするものであり、髄芽腫における新たな分子病態の理解と今後の診断法開発に資する重要な知見を提供する。