

2023 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	吉見 昭秀
研究機関名	国立研究開発法人国立がん研究センター
所属部署名	研究所 がん RNA 研究分野
役職名	分野長
研究課題名	がん関連ミスプライシング産物の時空間的運命の決定
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

真核生物において mRNA の翻訳・蛋白質合成は細胞内高次構造体により精緻に管理されており、その機構が破綻した際には異常蛋白質の凝集による神経変性疾患など様々な疾患の発症につながることを示されてきた。ところが、ミスプライシング産物 (MSP) などの異常を有する mRNA、あるいは正常スプライシング産物 (NSP) の細胞内における時空間的局在や品質管理はほとんど理解されておらず、また MSP が翻訳されているのかどうかについても、網羅的な解析がほとんどなされていない。さらに、「どこで」「どのような」MSP が処理されるのかについてはほとんど明らかにされていない。一方、スプライシング因子の遺伝子変異 (SF 変異) は様々ながんで高頻度に見つかることが 2011 年に報告された。こうした SF 変異は主に機能獲得型変異と考えられ、結果として配列特異的に約 500~1,500 の遺伝子においてグローバルに MSP を誘導する。SF 変異は様々ながんで高頻度に認められることから、がん細胞における MSP は様々ながんの病態に深くかかわっていると考えられるが、がんにおける MSP が細胞内でどのような運命を辿るのかは、やはりよくわかっていない。本研究では「どのような性質を持ったエラー産物が、細胞内のどのような場所で、どんな細胞内の仕組みによって処理されるのか、あるいは処理されず蛋白質に翻訳されるのか？」という問いに対して、proximity labeling やプロテオゲノミクス解析などの技術を組み合わせて迫る。2 年目の 2023 年度は、長鎖 RNA-seq データを元にしたスプライシング解析基盤を構築した上で、仮想データベースを作成し、プロテオゲノミクス解析により MSP 由来ペプチドの検出に成功した。