

令和 4 年度若手研究者表彰奨学金 受賞記念講演要旨

Creation of Philadelphia chromosome by CRISPR/Cas9-mediated double cleavages on BCR and ABL1 genes as a model for initial event in leukemogenesis

玉井 望雅

山梨大学医学部小児科

フィラデルフィア染色体は、がん細胞で確認された最初の異常な染色体です。フィラデルフィア染色体は、9番染色体上に位置する *ABL1* 遺伝子と 22番染色体上に位置する *BCR* 遺伝子が途中で切断され、入れ替わって再結合することによって生じた微小染色体です。この遺伝子の転座によって融合遺伝子 *BCR::ABL1* が生じ、これより転写翻訳された融合蛋白質 *BCR::ABL1* はがん細胞の生存と増殖を促進することで、慢性骨髄性白血病や一部の急性リンパ性白血病の発症に関与します。フィラデルフィア染色体は、*ABL1* 遺伝子と *BCR* 遺伝子が同時に切断されることで形成されると想定されていますが、その過程を直接に検証した研究はありませんでした。そこで筆者らはゲノム編集技術を用いて、*ABL1* 遺伝子と *BCR* 遺伝子を同時に切断することで、フィラデルフィア染色体の生成を試みました。筆者らはヒトの TF-1 細胞をモデルに用いて実験を行いました。TF-1 細胞は、造血因子 (GM-CSF) を添加した培養条件では増殖しますが、造血因子を添加しないと増殖できずに死滅してしまいます。

TF-1 細胞の *ABL1* 遺伝子と *BCR* 遺伝子に対して CRISPR/Cas9 を作用させ DNA 二重鎖切断を誘導した後に、造血因子を添加しない条件で培養すると、自律的に増殖する細胞が得られました。この自律増殖した TF-1 細胞では元々の細胞には認めない *BCR::ABL1* が発現していました。*ABL1* 遺伝子と *BCR* 遺伝子は CRISPR/Cas9 を作用させた箇所ですら正しく切断されてから再結合し、機能的な *BCR::ABL1* が転写翻訳され TF-1 細胞の自律的な増殖に寄与していることを証明しました。フィラデルフィア染色体の発見から 60 年あまりの時を経て、ゲノム編集技術を応用することで、世界で初めてヒトの細胞において人工的にフィラデルフィア染色体を生成することに成功しました。本研究成果は、実際にフィラデルフィア染色体が、9番染色体上の *ABL1* 遺伝子と 22番染色体上の *BCR* 遺伝子が同時に切断されたことがきっかけで形成されることを裏付けるものです。また、本研究で樹立された細胞は、フィラデルフィア染色体陽性白血病の研究や新薬開発の実験モデルとしての活用が今後期待されます。