

APOBEC3 と病態：APOBEC3 によるゲノム変異と発がん

高折 晃史

APOBEC3 は、一本鎖 DNA を基質とするシチジン脱アミノ化酵素群である。近年の網羅的ゲノム解析は、がんゲノムのなかに Kataegis と呼ばれる特徴的な変異パターンを明らかにした。本変異パターンは、当初、乳がん、子宮頸がん、膀胱がん、肺腺がん、肺扁平上皮がん、頭頸部がんといった一部のがんで特徴的とされたが、その後の解析でより多くのがんで認められることが判明した。しかしながら、APOBEC3 によるゲノム変異導入の分子機構の詳細や、これら APOBEC3 によって導入された変異（APOBEC3 signature）が、発がんの原因であるのかあるいはがんのクローン進化に影響を及ぼすのかといった根本命題はいまだ未解決であり、今後の検討が必要であろう。

1. はじめに

APOBEC3 は、当初、APOBEC3G が抗 HIV-1 宿主因子として同定され、その後、そのファミリー分子がさまざまなウイルスに対する抗ウイルス因子として働くことが示された。これらの詳細に関しては、本特集の村松ら、佐藤ら、宮澤らの稿をご参照願いたい。一方、近年の網羅的ゲノムシーケンス解析は、さまざまながんにおけるゲノム変異の詳細を明らかにした。それらの中で、Kataegis という特徴的な変異パターンが明らかになり、その原因として APOBEC3 の関与が明らかになった。本稿では、発がんにおける APOBEC3 の役割に関して、その発見の経緯から最新の知見まで、筆者らのデータも交えながら述べてみたい。

2. APOBEC3 ファミリー

APOBEC3 ファミリー（表 1）は、活性中心にシチジン脱アミノ化酵素に保存されたアミノ酸配列（HxEx₂₃₋₂₈PCx₂₋₄C）ドメイン（cytidine deaminase domain：CDD）を 1 か所また

は 2 か所有するタンパク質ファミリーであり、APOBEC1, APOBEC2, APOBEC3A-H, APOBEC4, AID の 11 種からなる。これらは、シチジン（C）を脱アミノ化反応によりウリジン（U）へと変換する DNA/RNA 編集酵素群である¹⁾。プロトタイプである APOBEC1 は、RNA を基質として、Apolipoprotein B mRNA の 6666 番目の C を U に特異的に変換することにより、終止コドンを作成し、short form のタンパク質を産生させる働きを持つ²⁾。また、AID は、B 細胞の分化に必須のタンパク質であり、Ig 遺伝子のクラススイッチ組換え（class switch recombination：CSR）、ならびに体細胞高頻度突然変異（somatic hypermutation：SHM）を誘導する³⁾。一方、APOBEC3 は、当初抗 HIV-1 因子として APOBEC3G が同定された⁴⁾。APOBEC3G は逆転写の際の一本鎖 DNA を標的として C→U の変異を導入し、結果としてウイルスゲノムに G→A の変異を導入することでウイルス複製を阻害する⁵⁻⁷⁾。APOBEC3 は、ヒトでは 22 番目染色体に A から H までの遺伝子がクラスターを形成しており、それは進化論的に選択圧による遺伝子の複製によって増加したものと考えられている^{8,9)}。これらの分子は、1 か所の CDD を有する APOBEC3A, APOBEC3C, APOBEC3H と 2 か所の CDD を有する APOBEC3B, APOBEC3D, APOBEC3F, APOBEC3G に分類されるが、一般に N 末端の CDD は核酸等への結合に必要であり、一方 C 末端の CDD は酵素活性および抗 HIV-1 活性に必須である⁵⁾。APOBEC3 の分子構造は、1 か所の CDD を有する APOBEC2¹⁰⁾, APOBEC3A¹¹⁾, APOBEC3C¹²⁾、ならびに 2 か所の CDD を有する APOBEC3B¹³⁾, APOBEC3G^{14, 15)}, APOBEC3F^{16, 17)} においては C 末端 CDD のみに関して明らかになっており、いずれも六つの α ヘリックス

京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学（〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54）

APOBEC3B-induced mutagenesis in cancers

Akifumi Takaori-Kondo (Department of Hematology/Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin-kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2016.880576

© 2016 公益社団法人日本生化学会

表1 APOBECファミリー：標的・機能，主な発現細胞，細胞内局在，標的配列

	標的・機能	CDD数	主な発現細胞	局在*	標的配列
APOBEC1	ApoB mRNA 編集	1	腸管	n/C	mRNA
AID	B細胞分化 (CSR, SHM)	1	B細胞	n/C	WRCY
APOBEC2	不明	1	骨格筋, 心筋	?	?
APOBEC3A	AAV, HPV, レトロウイルス, レトロトランスポゾン	1	単球, PBMC, 肺	N/c	TC, CC
APOBEC3B	レトロウイルス, レトロトランスポゾン	2	不明	N	TC
APOBEC3C	HBV, HPV, レトロウイルス, レトロトランスポゾン	1	リンパ球	n/C	TC, CC
APOBEC3D	レトロウイルス, レトロトランスポゾン	2	リンパ球	C	AC, TC, CC
APOBEC3F	レトロウイルス, レトロトランスポゾン	2	T細胞	C	TC
APOBEC3G	HBV, レトロウイルス, レトロトランスポゾン	2	T細胞	C	CC
APOBEC3H	HBV, HPV, レトロウイルス, レトロトランスポゾン	1	T細胞	C	TC
APOBEC4	不明	1	不明	?	?

AAV：アデノ随伴ウイルス，HBV：B型肝炎ウイルス，HPV：ヒトパピローマウイルス，PBMC：末梢血単核球。*C, c：細胞質，N, n：核。大文字，小文字は局在量の大小を表す。

スと五つの β シートからなる共通の構造を有している。各APOBECタンパク質の発現細胞，細胞内分布，標的配列等の主なものをわかりやすく表1にまとめたが^{1, 18, 19)}，これらは複数の報告のまとめであり完全なものではない。特に発現細胞は，報告により差があることを申し添えておく。

3. AIDとリンパ腫発症モデル

AIDは，その発見の当初より，ゲノムへの変異導入とリンパ腫形成への関与が想定されていたが，実際，胚中心を起源とするB細胞リンパ腫において発現上昇が報告された。2001年のPasqualucciらの報告により，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）においては，*Pim1*, *myc*, *RhoH*, *Pax5*等の種々のがん遺伝子において，転写開始点から約1.5 kb以内に変異集積がみられることから，AIDの発現により転写の起こっている遺伝子（一本鎖DNAである）に変異が導入され，DLBCLが発症するというモデルが提唱された²⁰⁾。また，実際，AID^{-/-}B細胞との比較解析により，AIDはIg以外の多くの遺伝子，特にB細胞リンパ腫形成に関係する前述の遺伝子へ変異導入することが証明されている²¹⁾。

4. 乳がんにおけるAPOBEC3特異的ゲノム変異

2000年代に入り，次世代シーケンサーを用いた網羅的ゲノム解析により，各種がんにおけるゲノム変異において，圧倒的にC→T変異が有意であることが示された。²²⁾2012年，Nik-Zainalは，21例の乳がん検体の詳細な解析により，乳がんにおいては特徴的なゲノム変異パターンが存在することを示した²³⁾。その特徴とは，①変異の中で最も多いC→T変異のみが2-300bp間の距離に集中しておりクラスターを形成すること，②C→T変異の標的配列はTC

であること（変異の導入されるCの一つ前の塩基はTであること），③これらのクラスターは同一染色体上にあること，④遺伝子再編成も同様に集積すること等の事実より，彼らはこの変異パターンをKataegis（ギリシア語でrainfallの意）と呼んだ。本ゲノム変異パターンは乳がんの特徴的であり，喫煙で発症する肺小細胞がんや紫外線により発症する悪性黒色腫には存在せず，本変異パターンを誘導する可能性のある因子として彼らはAPOBEC3タンパク質の関与を示唆した。その後，Harrisらのグループは，乳がん細胞株においてAPOBEC3Bの発現上昇，また，APOBEC3B高発現株においてはゲノム変異（C→T変異）の増加を示した。さらに，乳がん患者検体においても，正常対照と比較してAPOBEC3Bの発現上昇と，TCを標的とする変異パターンの存在を明らかにした。これらの事実より，彼らは乳がんにおけるゲノム変異のソースはAPOBEC3Bであると結論づけた²⁴⁾。

5. APOBEC3による能動的ゲノム変異導入とリンパ腫²⁵⁾

我々の研究室では，2007年ごろより，APOBEC3の発がん関与に関する可能性を検証すべく研究を継続してきた。当初，種々のリンパ腫検体においてAPOBEC3Bの発現上昇を認めた。さらに，まず，APOBEC3が直接ゲノム変異を導入可能かどうかを，APOBEC3の強制発現により検証し，293T細胞において，APOBEC3Aならびに3Bの異所性発現はゲノム変異を導入することを示した。次に，APOBEC3Bを高発現するリンパ腫細胞株においては，各種がん遺伝子への変異導入が有意に増加することを示した。最後にB細胞に外来性にAPOBEC3Bを発現することで，実際，がん遺伝子である*c-myc*への変異導入がなされることを示した²⁵⁾。これらの結果は，APOBEC3Aならびに3Bがゲノムに変異を導入できることを初めて示した結果であ

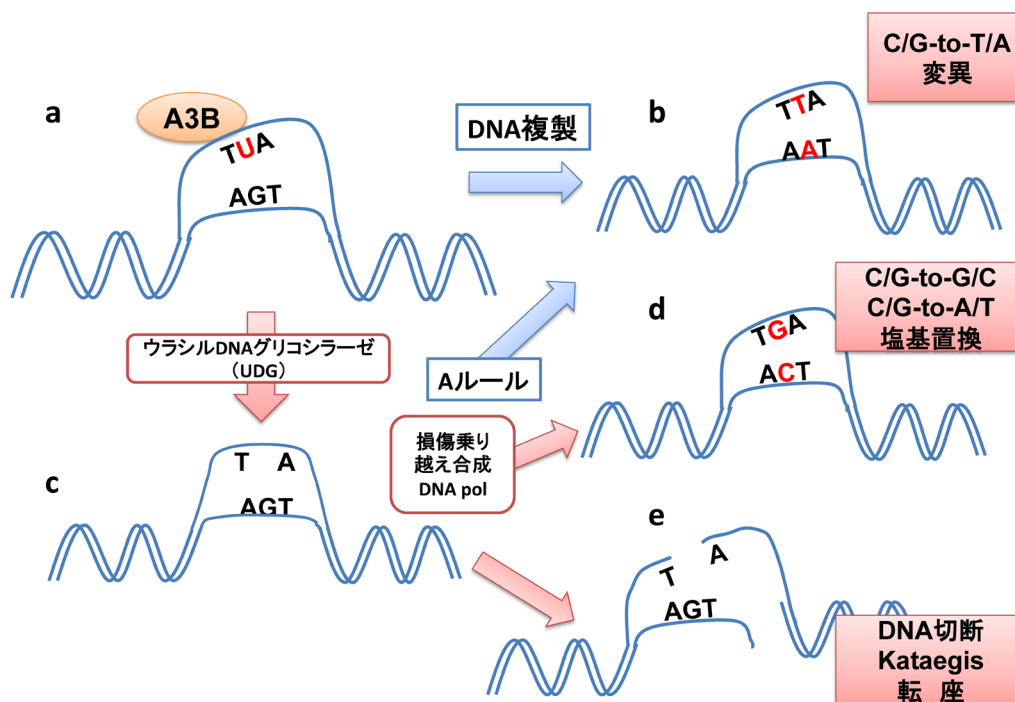


図1 APOBEC3によるゲノムへの変異導入様式

ゲノム一本鎖DNAへC→Uの変異を導入する(a). そのままDNA複製が起こり, C→T (G→A) 変異が誘導される(b). DNA修復機構(UDG)によりDNA中のウラシルが取り除かれる(c). Aルールにより脱塩基サイトの対側にAが複製されC→T (G→A) 変異が誘導される(b). 損傷乗り越え合成DNAポリメラーゼによる複製によりC→G, C→A変異が生じる(d). DNA断裂や転座が生じる(e).

り, 同時にリンパ腫発症におけるAPOBEC3Bの関与を示した初めての結果でもある。

6. 多様ながんにおけるAPOBEC3特異的変異の証明

我々がリンパ腫におけるAPOBEC3Bによるゲノム変異導入, さらにHarrisらが乳がんにおけるAPOBEC3Bによるゲノム変異導入を示した直後, さらにその研究は大きな展開を見せる。Harrisらを含む二つのグループが, それぞれ14種, 19種のがんにおける約100万の変異のデータベース解析により, 6種のがん(乳がん, 膀胱がん, 子宮頸がん, 頭頸部がん, 肺扁平上皮がん, 肺腺がん)においてAPOBEC3特異的なゲノム変異(APOBEC3 signature)が認められることを, *Nature Genetics*誌に同時に発表した^{26, 27)}。これら6種のがんにおいては, ①APOBEC3Bの発現上昇, ②強いCG塩基対への変異導入傾向, ③変異モチーフがAPOBEC3の標的配列TCである, ④Kataegisの存在等により, APOBEC3Bがその変異のソースであると結論づけた。さらに, TCGAグループによるより詳細なゲノム解析は, 30種中16種のがんにおいてAPOBEC3 signature変異の存在を明らかにし, さらに, 全変異(約7000のがん検体における約500万変異)の約17%がAPOBEC3 signatureであることを示した²⁸⁾。これは, 彼らがいわゆる加齢性の変化と定義づけた変異signature (67%)に次いで2番目に多い頻度であり, 多くのがん腫においてAPOBEC3によるゲノム変異導入が重要な役割を果たしていること

を明らかにした, きわめて重要な発見である。この中で, 血液悪性腫瘍において, 急性骨髄性白血病(AML)にはまったくAPOBEC3 signature変異が検出されない一方で, リンパ系の腫瘍においては, 急性リンパ性白血病(ALL) 34.2%, 慢性リンパ性白血病(CLL) 6.6%, 非ホジキンリンパ腫(NHL) 16.5%, 骨髄腫(MM) 19.9%の割合でAPOBEC3 signature変異が検出された。我々のデータとも併せると, リンパ系腫瘍においては, APOBEC3によるゲノム変異がこれらの発症, あるいは進展に関与していることを示唆している。以上の知見の集積により, 現在では, APOBEC3によるゲノム変異に関して, 図1のようなモデルが考えられている。

7. APOBEC3によるゲノム変異導入の分子機構と発がん

APOBEC3は, その生化学的解析より一本鎖DNAを基質として好むことが示されている²⁹⁾。それは, 前述の構造的解析による分子構造とも一致しており, 酵素活性部位CDDにおける核酸結合部位と思われる溝には一本鎖DNAのみ結合が可能であると考えられている。また, 同様の生化学的解析により, DNA鎖を3'→5'に一方方向性にスライディングしながら変異を導入する³⁰⁾様式が考えられている一方で, 片平らによるMRIを用いたモデルでは, スライディングそのものはDNA鎖を両方向へ起こるが, 変異導入は3'→5'に好んで(preferentially)起こることが示されている³¹⁾。いずれにしても, これらのデータはAPO-

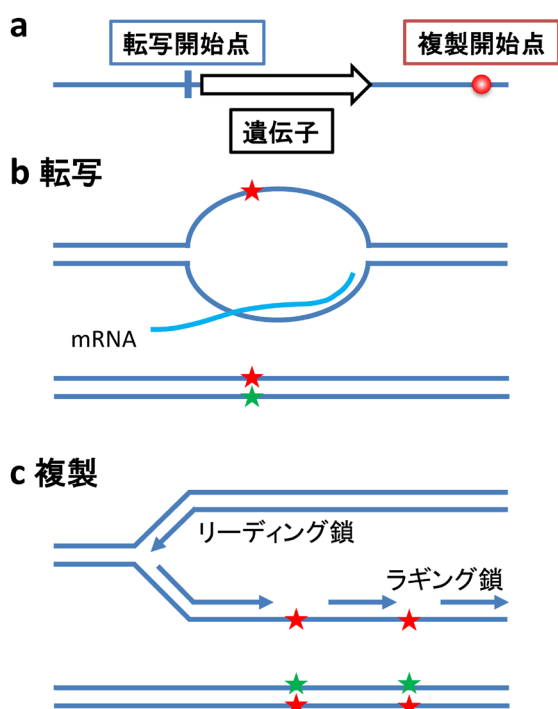


図2 APOBEC3によるゲノムへの変異導入様式
赤星印：C→T変異，緑星印：G→A変異。(a)遺伝子と転写開始点，複製開始点模式図。(b)転写の場合。(c)複製の場合。

BEC3が一本鎖DNA上を3'→5'にスライディングしながら変異を導入することを示しており，C→T変異が同一染色体上にクラスターを形成しているというKataegisという現象をよく説明できるモデルである。

さらに，基質を一本鎖DNAと想定した場合，それが起こる機会として，遺伝子の転写，あるいはDNAの複製が考えられるが，AIDに関しては，変異導入部位が転写開始点より0.5–1.5kbpに集中することから転写の際の一本鎖DNAが標的であると想定されている。一方で網羅的ゲノム解析に基づくAPOBEC3 signatureは，転写部位より離れるほど増加するという矛盾したデータが示されている。これは，転写に付随したDNA修復システムにより転写近傍ではゲノム変異が修復されるためと考えられている。さらに最近の複数の異なる細胞系（14種590のがんのゲノム解析³²⁾，酵母³³⁾，細菌実験系³⁴⁾）を用いた報告によれば，APOBEC3による変異導入はDNA複製の際のラギング鎖に優先的に導入されることが示されている^{32–34)}（図2）。いずれにしても，APOBEC3によりどのようにゲノム変異が導入されるかの詳細なメカニズムを明らかにすることは，その制御を考える上で重要な課題である。

では，これらAPOBEC3によるゲノム変異導入により，実際発がんが惹起されるかどうかという根本命題に関しては，パピローマ(+)頭頸部がんにおいて，特徴的なAPOBEC3 signatureとそれによるPIK3CAの活性化変異を認めたという報告があるが³⁵⁾，いまだ明確な結論は出ていない。また，APOBEC3の発現制御に関しても不明な点が多いが，前述のようにパピローマウイルス感染がAPOBEC3B

を誘導するという報告は，パピローマウイルスによる発がん（子宮頸がん，頭頸部がん）を説明できる魅力的な仮説であろう^{35–37)}。さらに，我々を含めた2つのグループから，PKC-NF-κB経路がその発現誘導に重要な役割を果たしているという報告がなされた^{38, 39)}。

8. APOBEC3によるがん細胞のクローン進化と予後

最近の詳細なゲノム解析は，がん細胞の不均一性とそれらクローンがダーウィン進化論のようにクローナルに進化することでがんの多様性や耐性獲得がなされているという概念を創出した。その意味でAPOBEC3の発現は，それらを説明するすばらしい候補ではあるが，今後のより詳細な検討が必要であろう。また，以上のデータの集積は，当然，APOBEC3発現とさまざまながんの予後との相関が予測され，さまざまながんにおける予後相関が示されている^{40–44)}。実際，予想されるとおり乳がん⁴⁰⁾，骨髄腫⁴¹⁾，腎がん⁴²⁾，胃がん⁴³⁾，肺がん⁴⁴⁾においては，APOBEC3B高発現における予後不良が報告されているが，これらのデータは，症例数が不十分なものもあり，発現の評価に関しては，その結果には慎重な解釈が必要といわざるをえない。またさらに，APOBEC3には，欠失型の遺伝子多型が存在し，アジアやオセアニアにおいてはきわめて頻度が高いことが示されている⁴⁵⁾。本欠失多型は，APOBEC3Aと3B間の29.5kbに及ぶ広範な欠失により，APOBEC3Bの発現が消失するものである。我々のデータでは，日本人においてもヘテロ接合体が39.6%，ホモ欠失型は8.7%であることが示されている⁴⁶⁾。本欠失多型を有する場合，APOBEC3Bの発現はまったく認められないため，わかりやすく考えればがんの発生は少ないであろうと予測されたが，実際のデータはその反対で，乳がんにおいては本欠失多型の頻度が高く^{47–49)}，その理由は欠失したAPOBEC3Bの3'UTRがAPOBEC3Aに融合し，APOBEC3Aの発現制御が変わるためと説明されている⁵⁰⁾。しかしながら，これに関しても今後のさらなる検討が必要であろう。

9. おわりに

さまざまながんにおいてAPOBEC3によるゲノム変異パターンが同定され，がんゲノム変異におけるAPOBEC3の役割が明らかになったとはいえ，その変異が発がんそのものあるいはがんのクローン進化に及ぼす影響は，いまだ不明である。これらの全容また分子機構が明らかになり，がんの病態におけるAPOBEC3分子の役割と新たな予後予測マーカーや治療への貢献が進むよう祈念して本稿を締めくくりたい。

文 献

- 1) Jarmuz, A., Chester, A., Bayliss, J., Gisbourne, J., Dunham, I., Scott, J., & Navaratnam, N. (2002) *Genomics*, **79**, 285–296.
- 2) Teng, B., Burant, C.F., & Davidson, N.O. (1993) *Science*, **260**, 1816–1819.
- 3) Muramatsu, M., Kinoshita, K., Fagarasan, S., Yamada, S., Shinkai, Y., & Honjo, T. (2000) *Cell*, **102**, 553–563.
- 4) Sheehy, A.M., Gaddis, N.C., Choi, J.D., & Malim, M.H. (2002) *Nature*, **418**, 646–650.
- 5) Shindo, K., Takaori-Kondo, A., Kobayashi, M., Abudu, A., Fukunaga, K., & Uchiyama, T. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 44412–44416.
- 6) Mangeat, B., Turelli, P., Caron, G., Friedli, M., Perrin, L., & Terno, D. (2003) *Nature*, **424**, 99–103.
- 7) Harris, R.S., Bishop, K.N., Sheehy, A.M., Craig, H.M., Petersen-Mahrt, S.K., Watt, I.N., Neuberger, M.S., & Malim, M.H. (2003) *Cell*, **113**, 803–809.
- 8) Harris, R.S., Sheehy, A.M., Craig, H.M., Malim, M.H., & Neuberger, M.S. (2003) *Nat. Immunol.*, **4**, 641–643.
- 9) Conticello, S.G., Thomas, C.J., Petersen-Mahrt, S.K., & Neuberger, M.S. (2005) *Mol. Biol. Evol.*, **22**, 367–377.
- 10) Prochnow, C., Bransteitter, R., Klein, M.G., Goodman, M.F., & Chen, X.S. (2007) *Nature*, **445**, 447–451.
- 11) Byeon, I.J., Ahn, J., Mitra, M., Byeon, C.H., Hercik, K., Hritz, J., Charlton, L.M., Levin, J.G., & Gronenborn, A.M. (2013) *Nat. Commun.*, **4**, 1890.
- 12) Kitamura, S., Ode, H., Nakashima, M., Imahashi, M., Naganawa, Y., Kurosawa, T., Yokomaku, Y., Yamane, T., Watanabe, N., Suzuki, A., Sugiura, W., & Iwatani, Y. (2012) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **19**, 1005–1010.
- 13) Shi, K., Carpenter, M.A., Kurahashi, K., Harris, R.S., & Aihara, H. (2015) *J. Biol. Chem.*, **290**, 28120–28130.
- 14) Chen, K.M., Harjes, E., Gross, P.J., Fahmy, A., Lu, Y., Shindo, K., Harris, R.S., & Matsuo, H. (2008) *Nature*, **452**, 116–119.
- 15) Holden, L.G., Prochnow, C., Chang, Y.P., Bransteitter, R., Chelico, L., Sen, U., Stevens, R.C., Goodman, M.F., & Chen, X.S. (2008) *Nature*, **456**, 121–124.
- 16) Bohn, M.F., Shandilya, S.M., Albin, J.S., Kouno, T., Anderson, B.D., McDougale, R.M., Carpenter, M.A., Rathore, A., Evans, L., Davis, A.N., Zhang, J., Lu, Y., Somasundaran, M., Matsuo, H., Harris, R.S., & Schiffer, C.A. (2013) *Structure*, **21**, 1042–1050.
- 17) Siu, K.K., Sultana, A., Azimi, F.C., & Lee, J.E. (2013) *Nat. Commun.*, **4**, 2593.
- 18) Refsland, E.W., Stenglein, M.D., Shindo, K., Albin, J.S., Brown, W.L., & Harris, R.S. (2010) *Nucleic Acids Res.*, **38**, 4274–4284.
- 19) Arias, J.F., Koyama, T., Kinomoto, M., & Tokunaga, K. (2012) *Frontiers in Microbiol.*, **3**.
- 20) Pasqualucci, L., Neumeister, P., Goossens, T., Nanjangud, G., Chaganti, R.S., Küppers, R., & Dalla-Favera, R. (2001) *Nature*, **412**, 341–346.
- 21) Liu, M., Duke, J.L., Richter, D.J., Vinuesa, C.G., Goodnow, C.C., Kleinstein, S.H., & Schatz, D.G. (2008) *Nature*, **451**, 841–845.
- 22) Greenman, C., Stephens, P., Smith, R., Dalgleish, G.L., Hunter, C., Bignell, G., Davies, H., Teague, J., Butler, A., Stevens, C., Edkins, S., O'Meara, S., Vastrik, I., Schmidt, E.E., Avis, T., Barthorpe, S., Bhamra, G., Buck, G., Choudhury, B., Clements, J., Cole, J., Dicks, E., Forbes, S., Gray, K., Halliday, K., Harrison, R., Hills, K., Hinton, J., Jenkinson, A., Jones, D., Menzies, A., Mironenko, T., Perry, J., Raine, K., Richardson, D., Shepherd, R., Small, A., Tofts, C., Varian, J., Webb, T., West, S., Widaa, S., Yates, A., Cahill, D.P., Louis, D.N., Goldstraw, P., Nicholson, A.G., Brasseur, F., Looijenga, L., Weber, B.L., Chiew, Y.E., DeFazio, A., Greaves, M.F., Green, A.R., Campbell, P., Birney, E., Easton, D.F., Chenevix-Trench, G., Tan, M.H., Khoo, S.K., Teh, B.T., Yuen, S.T., Leung, S.Y., Wooster, R., Futreal, P.A., & Stratton, M.R. (2007) *Nature*, **446**, 153–158.
- 23) Nik-Zainal, S., Alexandrov, L.B., Wedge, D.C., Van Loo, P., Greenman, C.D., Raine, K., Jones, D., Hinton, J., Marshall, J., Stebbings, L.A., Menzies, A., Martin, S., Leung, K., Chen, L., Leroy, C., Ramakrishna, M., Rance, R., Lau, K.W., Mudie, L.J., Varela, I., McBride, D.J., Bignell, G.R., Cooke, S.L., Shlien, A., Gamble, J., Whitmore, I., Maddison, M., Tarpey, P.S., Davies, H.R., Papaemmanuil, E., Stephens, P.J., McLaren, S., Butler, A.P., Teague, J.W., Jönsson, G., Garber, J.E., Silver, D., Miron, P., Fatima, A., Boyault, S., Langerød, A., Tutt, A., Martens, J.W., Aparicio, S.A., Borg, Å., Salomon, A.V., Thomas, G., Borresen-Dale, A.L., Richardson, A.L., Neuberger, M.S., Futreal, P.A., Campbell, P.J., & Stratton, M.R., Breast Cancer Working Group of the International Cancer Genome Consortium. (2012) *Cell*, **149**, 979–993.
- 24) Burns, M.B., Lackey, L., Carpenter, M.A., Rathore, A., Land, A.M., Leonard, B., Refsland, E.W., Kotandeniya, D., Tretyakova, N., Nikas, J.B., Yee, D., Temiz, N.A., Donohue, D.E., McDougale, R.M., Brown, W.L., Law, E.K., & Harris, R.S. (2013) *Nature*, **494**, 366–370.
- 25) Shinohara, M., Io, K., Shindo, K., Matsui, M., Sakamoto, T., Tada, K., Kobayashi, M., Kadowaki, N., & Takaori-Kondo, A. (2012) *Sci. Rep.*, **2**, 806.
- 26) Burns, M.B., Temiz, N.A., & Harris, R.S. (2013) *Nat. Genet.*, **45**, 977–983.
- 27) Roberts, S.A., Lawrence, M.S., Klimczak, L.J., Grimm, S.A., Fargo, D., Stojanov, P., Kiezun, A., Kryukov, G.V., Carter, S.L., Saksena, G., Harris, S., Shah, R.R., Resnick, M.A., Getz, G., & Gordenin, D.A. (2013) *Nat. Genet.*, **45**, 970–976.
- 28) Alexandrov, L.B., Nik-Zainal, S., Wedge, D.C., Aparicio, S.A., Behjati, S., Biankin, A.V., Bignell, G.R., Bolli, N., Borg, A., Borresen-Dale, A.L., Boyault, S., Burkhardt, B., Butler, A.P., Caldas, C., Davies, H.R., Desmedt, C., Eils, R., Eyfjörð, J.E., Foekens, J.A., Greaves, M., Hosoda, F., Hutter, B., Ilicic, T., Imbeaud, S., Imielinski, M., Jäger, N., Jones, D.T., Jones, D., Knappskog, S., Kool, M., Lakhani, S.R., López-Otín, C., Martin, S., Munshi, N.C., Nakamura, H., Northcott, P.A., Pajic, M., Papaemmanuil, E., Paradiso, A., Pearson, J.V., Puente, X.S., Raine, K., Ramakrishna, M., Richardson, A.L., Richter, J., Rosenstiel, P., Schlesner, M., Schumacher, T.N., Span, P.N., Teague, J.W., Totoki, Y., Tutt, A.N., Valdés-Mas, R., van Buuren, M.M., van't Veer, L., Vincent-Salomon, A., Waddell, N., Yates, L.R., Zucman-Rossi, J., Futreal, P.A., McDermott, U., Lichter, P., Meyerson, M., Grimmond, S.M., Siebert, R., Campo, E., Shibata, T., Pfister, S.M., Campbell, P.J., Stratton, M.R. Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative/ICGC Breast Cancer Consortium/ICGC MML-Seq Consortium/ICGC PedBrain. (2013) *Nature*, **500**, 415–421.
- 29) Iwatani, Y., Takeuchi, H., Strebel, K., & Levin, J.G. (2006) *J. Virol.*, **80**, 5992–6002.
- 30) Chelico, L., Pham, P., Calabrese, P., & Goodman, M.F. (2006) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **13**, 392–399.
- 31) Furukawa, A., Sugase, K., Morishita, R., Nagata, T., Kodaki, T., Takaori-Kondo, A., Ryo, A., & Katahira, M. (2014) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **53**, 2349–2352.
- 32) Haradhvala, N.J., Polak, P., Stojanov, P., Covington, K.R., Shinbrot, E., Hess, J.M., Rheinbay, E., Kim, J., Maruvka, Y.E., Braun-

- stein, L.Z., Kamburov, A., Hanawalt, P.C., Wheeler, D.A., Koren, A., Lawrence, M.S., & Getz, G. (2016) *Cell*, **164**, 538–549.
- 33) Hoopes, J.I., Cortez, L.M., Mertz, T.M., Malc, E.P., Mieczkowski, P.A., & Roberts, S.A. (2016) *Cell Reports*, **14**, 1273–1282.
- 34) Bhagwat, A.S., Hao, W., Townes, J.P., Lee, H., Tang, H., & Foster, P.L. (2016) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 2176–2181.
- 35) Henderson, S., Chakravarthy, A., Su, X., Boshoff, C., & Fenton, T.R. (2014) *Cell Reports*, **7**, 1833–1841.
- 36) Mori, S., Takeuchi, T., Ishii, Y., & Kukimoto, I. (2015) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **460**, 555–560.
- 37) Vieira, V.C., Leonard, B., White, E.A., Starrett, G.J., Temiz, N.A., Lorenz, L.D., Lee, D., Soares, M.A., Lambert, P.F., Howley, P.M., & Harris, R.S. (2014) *MBio*, **5**, e02234-14.
- 38) Leonard, B., McCann, J.L., Starrett, G.J., Kosyakovsky, L., Luen-gas, E.M., Molan, A.M., Burns, M.B., McDougale, R.M., Parker, P.J., Brown, W.L., & Harris, R.S. (2015) *Cancer Res.*, **75**, 4538–4547.
- 39) Maruyama, W., Shirakawa, K., Matsui, H., Matsumoto, T., Yamazaki, H., Sarca, A.D., Kazuma, Y., Kobayashi, M., Shindo, K., Takaori-Kondo, A. (2016) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, in press.
- 40) Sieuwerts, A.M., Willis, S., Burns, M.B., Look, M.P., Meijer-Van Gelder, M.E., Schlicker, A., Heideman, M.R., Jacobs, H., Wessels, L., Leyland-Jones, B., Gray, K.P., Foekens, J.A., Harris, R.S., & Martens, J.W. (2014) *Horm. Cancer*, **5**, 405–413.
- 41) Walker, B.A., Wardell, C.P., Murison, A., Boyle, E.M., Begum, D.B., Dahir, N.M., Proszek, P.Z., Melchor, L., Pawlyn, C., Kaiser, M.F., Johnson, D.C., Qiang, Y.W., Jones, J.R., Cairns, D.A., Gregory, W.M., Owen, R.G., Cook, G., Drayson, M.T., Jackson, G.H., Davies, F.E., & Morgan, G.J. (2015) *Nat. Commun.*, **6**, 6997.
- 42) Xu, L., Chang, Y., An, H., Zhu, Y., Yang, Y., & Xu, J. (2015) *Urol. Oncol.*, **33**, 340, e341–348.
- 43) Zhang, J., Wei, W., Jin, H.C., Ying, R.C., Zhu, A.K., & Zhang, F.J. (2015) *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **8**, 5089–5096.
- 44) Yan, S., He, F., Gao, B., Wu, H., Li, M., Huang, L., Liang, J., Wu, Q., & Li, Y. (2016) *J. Cancer*, **7**, 618–625.
- 45) Kidd, J.M., Newman, T.L., Tuzun, E., Kaul, R., & Eichler, E.E. (2007) *PLoS Genet.*, **3**, e63.
- 46) Imahashi, M., Izumi, T., Watanabe, D., Imamura, J., Matsuoka, K., Ode, H., Masaoka, T., Sato, K., Kaneko, N., Ichikawa, S., Koyanagi, Y., Takaori-Kondo, A., Utsumi, M., Yokomaku, Y., Shirasaka, T., Sugiura, W., Iwatani, Y., & Naoe, T. (2014) *PLoS ONE*, **9**, e92861.
- 47) Komatsu, A., Nagasaki, K., Fujimori, M., Amano, J., & Miki, Y. (2008) *Int. J. Oncol.*, **33**, 261–270.
- 48) Nik-Zainal, S., Wedge, D.C., Alexandrov, L.B., Petljak, M., Butler, A.P., Bolli, N., Davies, H.R., Knappskog, S., Martin, S., Papaemmanuil, E., Ramakrishna, M., Shlien, A., Simonic, I., Xue, Y., Tyler-Smith, C., Campbell, P.J., & Stratton, M.R. (2014) *Nat. Genet.*, **46**, 487–491.
- 49) Xuan, D., Li, G., Cai, Q., Deming-Halverson, S., Shrubsole, M.J., Shu, X.O., Kelley, M.C., Zheng, W., & Long, J. (2013) *Carcinogenesis*, **34**, 2240–2243.
- 50) Caval, V., Suspene, R., Shapira, M., Vartanian, J.P., & Wain-Hobson, S. (2014) *Nat. Commun.*, **5**, 5129.

著者寸描

●高折 晃史 (たかおり あきふみ)



京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学教授。医学博士。

■略歴 1986年京都大学医学部卒業，京都大学医学部附属病院，静岡県立総合病院にて研修後，90年京都大学大学院医学研究科博士課程入学，95年博士号取得。95年米国UCSFグラッドストーン研究所研究員。2000年より京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学助教，講師を経て，10年より同教授。

■研究テーマと抱負 レトロウイルス感染症と血液疾患。抱負は，リンパ腫・骨髄腫から白血病・MDSまで幅広い疾患を，iPS細胞，ゲノム，エピゲノム解析，マウスモデル等の幅広い技術を取り入れた基礎研究から臨床研究までをカバーし，多くの血液内科医を輩出したい。

■ウェブサイト <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~hemonc/>

■趣味 音楽鑑賞，ワイン。