

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16195

研究課題名(和文)新規ドライバー遺伝子変異の同定とその機能解析による骨髄増殖性腫瘍の新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel therapeutic method for myeloproliferative neoplasia by identifying a novel driver mutation and analyzing its function.

研究代表者

今井 美沙 (Imai, Misa)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50709003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：典型的な体細胞変異が見いだされない本態性血小板血症(ET)患者は、非典型的なMPLの変異を有する集団と、変異が見いだされない集団に分類された。このうち後者の患者は若年女性が多く、血栓症や二次性線維化リスクが低かった。また患者血液細胞は、ポリクローナルな造血を呈したが、幹細胞には自律性の巨核球コロニー形成能が見いだされた。一方でMPLの野生型遺伝子をBa/F3細胞に発現させ、サイトカイン非存在下で数週間培養すると、リガンド非依存性に細胞増殖し、MPL下流のシグナル伝達経路の恒常的な活性化が生じることが明らかとなり、未知のMPL活性化機構が存在すること、これによりETが発症する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、典型的な遺伝子変異の見つからないETの病態の理解を深める知見が得られた。さらに、リガンド非依存性にMPL下流シグナルを活性化する未知のメカニズムが存在することが初めて明らかになるとともに、このメカニズムによりETが発症する可能性が示された。今後の研究により、ET発症の新たな分子基盤が解明されることが見込まれることから、当該患者に対する迅速な診断法や有効な治療法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：Patients with essential thrombocythemia (ET) without typical somatic mutations were classified into those with atypical MPL mutations and those with no mutation. Of these, the latter patients were mostly young women and were at low risk of thrombosis and secondary fibrosis. The blood cells of the patient exhibited polyclonal hematopoiesis, but the stem cells exhibited a capacity to form cell-autonomous megakaryocytic colonies. On the other hand, when Ba/F3 cells was transduced with wild-type MPL and cultured for several weeks in the absence of cytokine, cells gained a capacity to proliferate in the absence of cytokine associated with constitutive activation of MPL downstream molecules. These findings strongly suggested an existence of yet unidentified molecular mechanism for the MPL activation, which may play a role in the development of ET with no mutation.

研究分野：血液腫瘍学

キーワード：triple-negative MPN 骨髄増殖性腫瘍

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

フィラデルフィア染色体陰性の骨髄増殖性腫瘍(以下 MPN と略する)は、造血幹細胞レベルに体細胞変異が生じることで引き起こされる造血器の腫瘍である。2005 年に、MPN に含まれる真性赤血球増加症 (polycythemia vera; PV)、本態性血小板血症 (essential thrombocythemia; ET)、原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis; PMF) の患者の多くに *JAK2* 遺伝子変異が見出された。さらに 2006 年に、ET と PMF 患者において *MPL* 遺伝子変異が発見され、変異遺伝子産物がサイトカイン受容体を恒常的に活性化することで、腫瘍化を引き起こしていることが明らかにされた。そして、2013 年末には、*JAK2* や *MPL* 遺伝子変異が見出されない ET や PMF 患者の多くに共通して、分子シャペロンをコードしている *CALR* 遺伝子に変異が存在することが報告された。*CALR* 変異による MPN 発症メカニズムは不明のままであったが、研究代表者の所属する研究室や他の研究室により、変異型 *CALR* がサイトカイン受容体を活性化することで MPN を発症させることが証明されたことから (Blood. 2016; 127(10): 1307-16 など)、現在では PV の約 95%、ET、PMF の約 75% の発症メカニズムが明らかになっている。

一方で、これらのドライバー遺伝子変異が見出されない triple-negative 症例 (PV の約 5%、ET および PMF の約 25%) が存在する。これらの症例では、典型的な遺伝子変異が見出されないことから、診断に難渋することも多く、積極的な治療が難しい症例も少なく存在する。さらに、triple-negative MPN の中でも PMF 症例は、発症後の余命が 2 年ほどであり他の変異を有する患者に比べて著しく予後が悪いことが報告されている (Blood. 2014; 124: 2507-13)。現在、MPN の根本的な治療法は、治療関連死のリスクを伴う造血幹細胞移植に限られている上に、移植適応となる症例も少ない。これらのことから、臨床現場では、triple-negative MPN 症例の診断に有効な新たな遺伝子変異マーカーの同定と、新たな発症メカニズムに基づいた、完治を目指す新規治療戦略の開発が切望されている。

このような状況において、triple-negative ET 患者の 1 割弱に、これまでに報告のない非典型的な *MPL* 遺伝子変異が見いだされることが報告された (Blood. 2016 ;127(3):325-32, 333-42)。しかし、この変異体によるサイトカイン受容体下流シグナルの活性化は、従来知られていた変異体に比べて極めて限定的なものであった。

## 2. 研究の目的

triple-negative MPN の迅速な診断と発症原因を標的としたより効果的な治療に資する、病態と発症原因の解明を目的に研究を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) triple-negative ET 患者の抽出

申請者の所属する研究室の MPN データベースから、WHO2016 診断基準に基づき ET と診断された症例を抽出し、ドライバー遺伝子変異解析 (PCR 法) と骨髄生検の病理中央診断を行った。

### (2) クローナリティの解析

女性患者の末梢血において、X 染色体上の遺伝子多型の偏りを HUMARA 法により求め、クローン性の細胞増殖の有無を調べた。具体的には、triple-negative ET 確定症例患者の末梢血より顆粒球と、正常細胞のコントロールとして CD3 陽性細胞を採取し、ゲノム DNA を抽出後、PCR により Xq11-12 に存在するアンドロゲン受容体遺伝子 (HUMARA) を増幅、増幅産物を制限酵素 Hpa II で処理し、CD3 陽性細胞と顆粒球のゲノム DNA の切断頻度を比べることで、クローナリティの有無を判定した。

### (3) 巨核球系幹細胞コロニー (CFU-Mk) アッセイ

triple-negative ET 確定症例および正常な骨髄より CD34 陽性細胞を精製し、collagen を含む培地で 12 日間培養した。その後、細胞を固定し、抗 CD41 抗体で免疫染色を行い、CD41 陽性のコロニー数を数えた。

### (4) シークエンス解析

triple-negative ET 確定症例患者の末梢血球と、正常細胞のコントロールとして CD3 陽性細胞を採取し、ゲノム DNA を抽出後、次世代シーケンサーを用いて全エクソン配列を決定した。パイオインフォマティクス解析には MuTect および SID を利用し、triple-negative ET 確定症例患者特異的に見出される変異を同定した。

### (5) 細胞株の樹立と腫瘍原性の評価

レトロウイルスベクター pMSCV-IRES-GFP の EcoRI-XhoI サイトに、解析対象遺伝子をクローニングし、発現ベクターの構築を行った。発現ベクターをヘルパーベクター VSVG とともに Plat-GP 細胞にトランスフェクションし、産生されたレトロウイルスを培養上清から回収した後、遠心濃縮してから、インターロイキン 3 (IL-3) 依存性のマウス pro-B 細胞株 Ba/F3 細胞に感染させた。セルソーターを用いて、発現ベクター上のマーカー遺伝子産物である GFP を指標に、ウイルスの感染した細胞のみを分取することで、細胞株を樹立した。樹立した細胞を、IL-3 を含まない 10% ウシ胎児血清を含む RPMI 培地 100  $\mu$ L 中に 10,000 個播種し、経時的な細胞の増殖を WST-8 アッセイにより評価した。

### (6) 細胞の腫瘍化により活性化されるシグナル伝達経路のイムノプロットによる評価

上記で樹立した細胞株を、IL3 存在下、あるいは非存在下で 1 晩培養し、細胞を遠心して回収後、

脱リン酸化阻害剤を添加したリン酸緩衝液(PBS)で洗浄、RIPA バッファーで懸濁し、超音波破碎することで細胞抽出液を調製した。これらの細胞抽出液を、SDS-PAGE 電気泳動後に PVDF 膜に転写し、5%スキムミルク溶液でブロッキングしてから、リン酸化特異的抗体と反応させ、さらに、ペルオキシダーゼ標識された 2 次抗体と反応させた後、基質を加えて、リン酸化蛋白質特異的なシグナルを、高感度 CCD カメラで検出した。

### (7)レポーターアッセイによる細胞の腫瘍化により活性化されるシグナル伝達経路の評価

HEK293T 細胞を  $2 \times 10^4$  個/well で 96-well plate に播種した後、解析対象遺伝子を発現する pcDNA3.1 ベクター、STAT5 プロモーター下流にホタルルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだレポーター pGL4.52、HSV-チミジンキナーゼプロモーター下流にレニラルシフェラーゼを遺伝子に組み込んだコントロールのレポーター-pRL-TK、以上の 3 種類のプラスミドを、Lipofectamine 2000 を用いてトランスフェクションした。48 時間後に Dual Luciferase kit を用いて基質を発光させて、GLOMAX を用いて発光シグナルを測定した。

## 4. 研究成果

### (1) triple-negative ET(TN-ET)症例の臨床的特徴

申請者の所属する研究室の MPN データベースから、WHO2016 診断基準に基づき ET と診断された症例を抽出し、ドライバー遺伝子変異解析(PCR 法)と骨髄生検病理中央診断を行ったところ、ET と診断された症例が 23 例抽出された。そこで、さらに、ドライバー遺伝子として報告されている JAK2, MPL, CALR の全エクソン領域のアンプリコンシークエンス、あるいは全エクソン配列解析を行い、変異の検索を行った。その結果、4 例の TN-ET 症例において、JAK2 あるいは MPL の非典型的変異が同定されたが、TN-ET に共通する体細胞変異は同定できなかった。

そこで、TN-ET を非典型的 JAK2/MPL 変異のない Absolute TN-ET (aTN-ET ; 19 例) と非典型的 JAK2/MPL 変異のある Non-canonical TN-ET (ncTN-ET ; 4 例) に分類し、典型的なドライバー変異のある ET と臨床データの統計学的解析を行った。その結果、aTN-ET は女性比率が 84.2%と高く、年齢中央値が 35 歳と若年であること(表 1)、さらに、血栓症や二次性線維化リスクが低いことが明らかとなった(表 2)。これらの解析結果は、aTN-ET がドライバー変異陽性 ET とは異なる疾患群である可能性を強く示唆していた。

	TN-ET		Mutated-ET			P value
	aTN	ncTN	JAK2	CALR	MPL	
症例数	19	4	94	52	9	-
女性の割合 (%)	84.2	50.0	54.3	67.3	44.4	0.085 <sup>†</sup>
年齢 (中央値)	35	65	59	47	51	0.006 <sup>*</sup>
WBC (中央値), $\times 10^9/L$	8100	8050	9300	7300	7600	<0.001 <sup>†</sup>
Hb (平均値), g/dL	13.0	12.9	14.2	13.3	13.1	0.001 <sup>†</sup>
Plt (中央値), $\times 10^9/L$	105.8	106.0	76.9	98.8	109.1	0.001 <sup>*</sup>
LDH (中央値), U/L	202	180	248	261	356	0.003 <sup>*</sup>
フェリチン (中央値), ng/mL	63	261	90	99	124	0.419 <sup>*</sup>

表1. aTN-ETは女性比率が84.2%と高く、年齢中央値が35歳と若年である  
\* Kruskal-Wallis test, † One-way ANOVA, ‡ Chi-square test

	TN-ET		Mutated-ET			P value	
	aTN	ncTN	JAK2	CALR	MPL		
染色体核型異常 (%)	Favorable	94.7	100.0	90.0	89.8	100.0	0.785 <sup>‡</sup>
	Unfavorable	5.3	0.0	10.0	10.2	0.0	
	Very high risk	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
血栓症イベント (%)	0.0 (0/19)	0.0 (0/4)	26.0 (25/94)	13.3 (7/52)	0.0 (0/9)	0.014 <sup>‡</sup>	
Grade-1 線維化の有無 (%)	0.0 (0/15)	0.0 (0/3)	31.8 (27/85)	29.3 (12/41)	37.5 (3/8)	0.090 <sup>‡</sup>	
二次性線維化への進行 (%)	0.0 (0/19)	0.0 (0/4)	7.4 (7/94)	19.2 (10/52)	22.2(2/9)	-	
観察期間	中央値 (月)	46	53	46	58	69	-
	範囲	2-148	6-103	0-261	0-371	16-204	-

表2. aTN-ETは血栓症や骨髄の二次性線維化のリスクが低い  
† Chi-square test

### (2) aTN-ET 症例におけるポリクローナル造血と自律性巨核球コロニー形成

女性の aTN-ET 患者 13 例の顆粒球と CD3 陽性細胞からゲノム DNA を抽出し、HUMARA 法を用いてクローナリティの解析を行った。その結果、クローナリティを示したのは 1 例のみであった。このことは、大部分の aTN-ET ではクローナルな造血が生じていないことを示している。そこで、非腫瘍性の疾患である可能性を調べるために、aTN-ET 症例の骨髄より CD34 陽性造血幹細胞を分取し、CFU-Mk アッセイを行った。その結果、予想に反して、aTN-ET の患者から採取した細胞は TPO 非存在下でも巨核球コロニーを形成した(図 1)。これらのことは、aTN-ET では、ポリクローナルな造血が生じているものの、ET で観察される自律性の巨核球コロニーの形成 (Haematologica. 2004;89:1207-1212)が見られることから、生殖系列の遺伝子異常になんらかの環境要因が加わることで、自律性の巨核球増殖が生じた結果、血小板増多をきたしている可能性が示唆された。

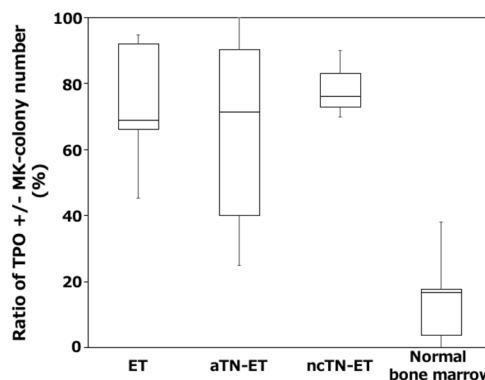


図1. aTN-ET患者の骨髄から採取した造血幹細胞はTPO非存在下でも巨核球コロニー形成能を持つ

### (3)非典型的 MPL 変異遺伝は STAT5 を活性化しない

次に、(1)の JAK2, MPL, CALR の全エクソン領域のアンプリコンシークエンス、あるいは全エクソン配列解析により見出された MPL の非典型的変異である MPL A58V, MPL S204F, MPL S204P および

MPL 636WX12 による下流シグナルの活性化状態を、STAT5 レポーターアッセイ系により解析した。その結果、ドライバー変異である MPL W515L では STAT5 の強い活性化が見られたのに対し、いずれの非典型的変異な MPL 変異も、野生型と大きな違いはなかった (図 2)。

#### (4) MPL 発現による自律性細胞増殖の獲得

続いて、MPL の非典型的変異である MPL 636WX12 および、その野生型遺伝子をレトロウイルスベクターにより Ba/F3 細胞に導入して、細胞株を樹立し、細胞増殖に対する影響を評価した。その結果、MPL 636WX12 を発現させてサイトカインのない環境で長期間培養すると、サイトカイン非依存性の増殖能の獲得が観察された。この現象は、ベクターを導入した細胞(vector 細胞)では観察されなかったが、野生型 MPL を発現させた細胞(MPL 細胞)をサイトカインのない環境で長期間培養した細胞(MPL-FR 細胞)においても、観察された(図 3)。

そこで、vector、MPL、MPL-FR 細胞を図 4 に示した条件で培養し、細胞抽出液をイムノブロット法解析することで、MPL 下流シグナル伝達因子の活性化状態を調べた。その結果、MPL 細胞では、TPO 依存性に JAK2、AKT、STAT1、STAT3 のリン酸化が観察されたが、ERK1/2 のリン酸が見られなかった。一方で、サイトカイン非依存性の細胞増殖能を獲得した MPL-FR 細胞では、JAK2 や AKT のリン酸化の亢進、STAT1 や STAT3 のリン酸化に加え、ERK1/2 の極めて強いリン酸化が生じていることが明らかになった(図 4)。つまり、MPL 細胞では、ERK は MPL の下流に存在しないが、サイトカインのない環境で一定期間培養されサイトカイン非依存性の細胞増殖能を獲得した MPL-FR 細胞の MPL の下流には ERK が存在する可能性が示唆された。これらのことから、リガンド非依存性に MPL 下流シグナルを活性化する未知のメカニズムが存在すること、それが aTN-ET の発症に関与する可能性が示唆された。

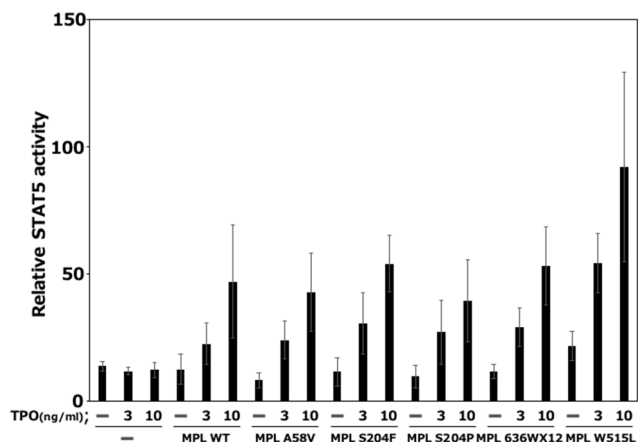


図2. 非典型的MPL変異遺伝はSTAT5を活性化しない

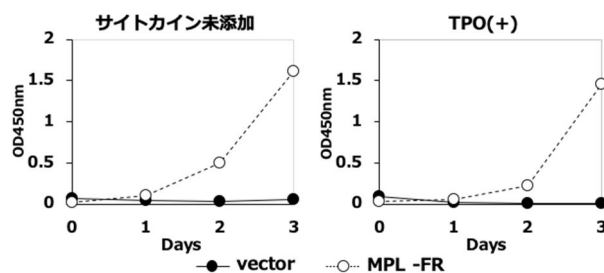


図3. MPL WTはサイトカイン非依存性に細胞を増殖させる

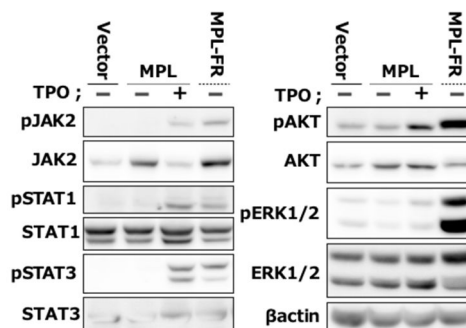


図4. MPL-FR細胞はMPL下流シグナルの活性化させる

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Inano Tadaaki, Araki Marito, Morishita Soji, Imai Misa, Yasuda Hajime, Nitta Hideaki, Ito Masafumi, Edahiro Yoko, Ochiai Tomonori, Misawa Kyohei, Fukuda Yasutaka, Ohsaka Akimichi, Komatsu Norio	4. 巻 187
2. 論文標題 JAK2 exon 12 mutation in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis: Not an exclusive mutation to polycythaemia vera	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 e27-e31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.16146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda Yasutaka, Araki Marito, Yamamoto Kouji, Morishita Soji, Inano Tadaaki, Misawa Kyohei, Ochiai Tomonori, Edahiro Yoko, Imai Misa, Yasuda Hajime, Gotoh Akihiko, Ohsaka Akimichi, Komatsu Norio	4. 巻 104
2. 論文標題 Evidence for prevention of renal dysfunction associated with primary myelofibrosis by cytoreductive therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 e506 ~ e509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2018.208876	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masubuchi Nami, Araki Marito, Yang Yinjie, Hayashi Erina, Imai Misa, Edahiro Yoko, Hironaka Yumi, Mizukami Yoshihisa, Kihara Yoshihiko, Takei Hiraku, Nudejima Mai, Koike Masato, Ohsaka Akimichi, Komatsu Norio	4. 巻 34
2. 論文標題 Mutant calreticulin interacts with MPL in the secretion pathway for activation on the cell surface	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 499 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-019-0564-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Araki Marito, Yang Yinjie, Imai Misa, Mizukami Yoshihisa, Kihara Yoshihiko, Sunami Yoshitaka, Masubuchi Nami, Edahiro Yoko, Hironaka Yumi, Osaga Satoshi, Ohsaka Akimichi, Komatsu Norio	4. 巻 33
2. 論文標題 Homomultimerization of mutant calreticulin is a prerequisite for MPL binding and activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 122 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-018-0181-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takei Hiraku, Edahiro Yoko, Mano Shuichi, Masubuchi Nami, Mizukami Yoshihisa, Imai Misa, Morishita Soji, Misawa Kyohei, Ochiai Tomonori, Tsuneda Satoshi, Endo Hiroshi, Nakamura Sou, Eto Koji, Ohsaka Akimichi, Araki Marito, Komatsu Norio	4. 巻 181
2. 論文標題 Skewed megakaryopoiesis in human induced pluripotent stem?cell-derived haematopoietic progenitor cells harbouring calreticulin mutations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 791 ~ 802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15266	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sunami Yoshitaka, Araki Marito, Kan Shin, Ito Akihiro, Hironaka Yumi, Imai Misa, Morishita Soji, Ohsaka Akimichi, Komatsu Norio	4. 巻 292
2. 論文標題 Histone Acetyltransferase p300/CREB-binding Protein-associated Factor (PCAF) Is Required for All-trans-retinoic Acid-induced Granulocytic Differentiation in Leukemia Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 2815 ~ 2829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.745398	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imai Misa, Araki Marito, Komatsu Norio	4. 巻 105
2. 論文標題 Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 743 ~ 747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2246-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 稲野資明, 荒木真理人, 森下総司, 落合友則, 三澤恭平, 福田泰隆, 緑川直子, 櫛島麻衣, 伊藤雅文, 大佐賀智, 枝廣陽子, 今井美沙, 田口鉄平, 奥田真帆, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 真正トリプルネガティブ本態性血小板血症における臨床的・分子生物学的特異性.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北澤爽汰, 荒木真理人, 塩入香穂, 森下総司, 増淵菜弥, 馬場照美, 山本誠司, 堀内祥行, 今井美沙, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 JAK2 V617Fのコピー数はサイトカイン受容体の活性化に重要である.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井美沙, 福田泰隆, 田口鉄平, 三澤恭平, 童紅連, 荒木喜美, 大里元美, 荒木真理人, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 CALR遺伝子変異による骨髓増殖性腫瘍モデルマウスの作出.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水上喜久, 荒木真理人, 今井美沙, 林英里奈, 増淵菜弥, 楊印杰, 木原慶彦, 弘中由美, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 変異型calreticulin特異的配列によるゴルジ体への局在.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 枝廣陽子, 劉暢, 荒木真理人, 櫛島麻衣, 森下総司, 今井美沙, 増淵菜弥, 水上喜久, 眞野修一, 竹井拓, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 真性多血症患者由来iPS細胞におけるJAK2 V617F変異の修正.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増淵菜弥, 荒木真理人, 楊印杰, 林英里奈, 今井美沙, 枝廣陽子, 弘中由美, 水上喜久, 木原慶彦, 小池正人, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 変異型CALRはMPLと分泌経路で相互作用し細胞表面で活性化を引き起こす.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 角南義孝, 荒木真理人, 山本誠司, 白根脩一, 堀内祥行, 辻岡 一也, 茂櫛薫, 山口茂夫, 今井美沙, 森下総司, 大坂顯通, 小松 則夫.
2. 発表標題 全トランス型レチノイン酸による白血病細胞分化制御因子の同定.
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水上喜久, 荒木真理人, 今井美沙, 林絵里奈, 増淵菜弥, 楊印杰, 木原慶彦, 弘中由美, 大坂顯通, 小松 則夫.
2. 発表標題 変異型特異的配列による変異型CALRの細胞内局在の規定.
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 稲野資明, 荒木真理人, 森下総司, 今井美沙, 新田英昭, 伊藤雅文, 福田泰隆, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 JAK2 exon 12変異およびSF3B1 変異を有する MDS/MPN-RS-T における 腫瘍クローンの様相の解明.
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒木真理人, 楊印杰, 増淵菜弥, 林英里奈, 水上喜久, 木原慶彦, 今井美沙, 弘中由美, 櫛島麻衣, 枝廣陽子, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 calreticulin変異による骨髄増殖性腫瘍発症の分子メカニズム.
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増淵菜弥, 荒木真理人, 木原慶彦, 楊印杰, 今井美沙, 水上喜久, 林英里奈, 弘中由美, 竹井拓, 枝廣陽子, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 分泌経路における変異型分子シャペロンとサイトカイン受容体の会合による細胞の腫瘍化.
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiraku Takei, Yoko Edahiro, Lihua Li, Yoshihisa Mizukami, Misa Imai, Soji Morishita, Akimichi Ohsaka, Marito Araki and Norio Komatsu
2. 発表標題 The Zygoty of JAK2V617F Determines the Disease Entities of Myeloproliferative Neoplasms By Modulating Erythropoiesis but Not Megakaryopoiesis
3. 学会等名 60th Annual Meeting of Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北澤爽汰, 荒木真理人, 森下総司, 楊印杰, 今井美沙, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 受容体活性化において野生型JAK2は変異型JAK2を抑制しているようである.
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田泰隆, 荒木真理人, 山本紘司, 森下総司, 稲野資明, 三澤恭平, 落合友則, 枝廣陽子, 今井美沙, 後藤明彦, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 細胞減少療法はPMF患者における腎機能の悪化を防止する.
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒木真理人, 楊印杰, 今井美沙, 水上喜久, 木原慶彦, 角南義孝, 増淵菜弥, 枝廣陽子, 弘中由美, 大佐賀智, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 変異型 CALRの多量体化は MPLとの結合と活性化に必須である.
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 角南義孝, 荒木真理人, 山本誠司, 堀内祥行, 辻岡一也, 茂櫛薫, 今井美沙, 森下総司, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 APL細胞の分化誘導におけるATRA標的遺伝子の同定.
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Araki M, Masubuchi N, Hayashi E, Yang Y, Imai M, Kihara Y, Mizukami Y, Hironaka Y, Edahiro Y, Ohsaka A, Komatsu N.
2. 発表標題	Boarding on the secretary pathway is required for the oncogenic property of mutant calreticulin.
3. 学会等名	23rd Congress of the European Hematology Association (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Takei H, Mano S, Masubuchi N, Mizukami Y, Morishita S, Imai M, Edahiro Y, Hironaka Y, Nudejima M, Tsuneda S, Endo H, Nakamura S, Eto K, Ohsaka A, Araki M, Komatsu N.
2. 発表標題	Establishment of an in vitro model for the skewed megakaryopoiesis by calreticulin mutation in human cells.
3. 学会等名	22nd Congress of the European Hematology Association (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Masubuchi N, Araki M, Hayashi E, Yang Y, Imai M, Kihara Y, Mizukami Y, Hironaka Y, Takei H, Edahiro Y, Ohsaka A, Komatsu N.
2. 発表標題	Localization of Mutant Calreticulin in the Golgi Apparatus Is Required for Its Oncogenic Capacity.
3. 学会等名	59th Annual Meeting of the American Society of Hematology and Exposition (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	木原慶彦, 荒木真理人, 楊印杰, 今井美沙, 増淵菜弥, 水上喜久, 弘中由美, 竹井拓, 枝廣陽子, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題	変異型CALRタンパク質の発現を制御するメカニズム
3. 学会等名	第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 竹井拓, 眞野修一, 増淵菜弥, 水上喜久, 今井美沙, 森下総司, 枝廣陽子, 弘中由美, 棚島麻衣, 遠藤大, 中村壮, 江藤浩之, 大坂顯通, 荒木真理人, 小松則夫.
2. 発表標題 変異型CALRによる巨核球分化偏向性はGATA2の発現亢進と関連している
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 角南義孝, 荒木真理人, 山本誠司, 堀内祥行, 茂櫛薫, 弘中由美, 今井美沙, 森下総司, 顯通 大, 小松則夫.
2. 発表標題 ATRAにより好中球細胞へ分化誘導されたAPL細胞の遺伝子発現プロファイル
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masubuchi N, Araki M, Hayashi E, Yang Y, Imai M, Mizukami Y, Hironaka Y, Takei H, Morishita S, Kihara Y, Edahiro Y, Ohsaka A, Komatsu N.
2. 発表標題 Engagement of mutant calreticulin and MPL in a cellular compartment is required for MPL activation.
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林英里奈, 荒木真理人, 増淵菜弥, 水上喜久, 楊印杰, 今井美沙, 弘中由美, 竹井拓, 木原慶彦, 枝廣陽子, 大坂顯通, 小松則夫.
2. 発表標題 骨髓増殖性腫瘍に見出される変異型 CALR 蛋白質の細胞内局在
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹井拓, 眞野修一, 増淵菜弥, 水上喜久, 今井美沙, 森下総司, 枝廣陽子, 弘中由美, 棚島麻衣, 常田聡, 遠藤大, 中村壮, 江藤浩之, 大坂顯通, 荒木真理人, 小松則夫.
2. 発表標題 カルレチキュリン変異を有する血球前駆細胞は巨核球への分化偏向性を有する
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----