

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08405

研究課題名（和文）骨髄増殖性腫瘍を引き起こす受容体成熟機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of receptor maturation mechanism that causes myeloproliferative neoplasms

研究代表者

増淵 菜弥（Masubuchi, Nami）

順天堂大学・大学院医学研究科・特任助教

研究者番号：00791641

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、フィラデルフィア染色体陰性の骨髄増殖性腫瘍患者の一部に見出される calreticulin(CALR)遺伝子変異によるMPL活性化におけるMPLのN型糖鎖修飾の意義を明らかにするとともに、変異型CALRのMPLリガンドとしての活性を評価する実験系の確立を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で確立した、変異型CALRのMPLリガンドとしての活性を評価できる実験系は、CALR遺伝子変異を有するMPN患者に対する治療薬のスクリーニングや評価に用いることができるため、MPNの治療薬開発に貢献することが大いに期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we elucidated the significance of N-glycan modification of MPL in MPL activation induced by calreticulin (CALR) gene mutation, found in a subset of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasm patients. Furthermore, we established an experimental system to evaluate the activity of mutant CALR as an MPL ligand.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：骨髄増殖性腫瘍 Calreticulin 分子シャペロン サイトカイン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (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(myeloproliferative neoplasms,以下 MPN と略す)は、造血幹細胞に生じた体細胞変異によりクローナルな造血が起こり、一系統以上の血球が異常に増加する血液腫瘍である。現在 MPN 患者の治療に使用される薬剤は、患者の全身症状や脾腫を改善するものの、腫瘍細胞を選択的に排除できないため MPN の根治はできない。MPN の根本的な治療法としては骨髄移植があるが、治療関連死のリスクや移植不適応症例が多いことなどから、実際に移植の行われる症例はごくわずかである。これらのことから、MPN 発症メカニズムの理解に基づき、完治を目指す新たな治療戦略の開発が望まれている。

以前、MPN 患者の一部に共通して、小胞体に局在する分子シャペロンをコードしている *calreticulin (CALR)* 遺伝子の体細胞変異が報告されたが(N Engl J Med. 2013;369:2379-90, 2391-2405)、この遺伝子変異による MPN 発症の分子基盤は未解明であった。報告者らはこれまでに、変異型 CALR がサイトカインであるトロンボポエチン(TPO)の受容体 MPL と相互作用することで、下流シグナル分子を恒常的に活性化し細胞を腫瘍化すること(Blood. 2016;127:1307-16)、変異型 CALR が多量体を形成して(Leukemia. 2019;33:122-31)、細胞表面でトロンボポエチン受容体の MPL を活性化すること(Leukemia. 2020;34:499-509)を明らかにしている。MPN の発症原因物質である変異型 CALR は、MPL を介して腫瘍化シグナルを発信することから、変異型 CALR による MPL 活性化の分子メカニズムを明らかにすることは、腫瘍特異性の高い分子標的薬の開発を可能にすると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、MPN の治療標的分子の同定に資する、変異型 CALR による MPL 活性化の詳細なメカニズムを明らかにすることを目的として、以下の研究を行なった。

### 3. 研究の方法

現時点では非公開。

### 4. 研究成果

現時点では非公開。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Watari Hiromi, Kageyama Hiromu, Masubuchi Nami, Nakajima Hiroya, Onodera Kako, Focia Pamela J., Oshiro Takumi, Matsui Takashi, Kodera Yoshio, Ogawa Tomohisa, Yokoyama Takeshi, Hirayama Makoto, Hori Kanji, Freymann Douglas M., Imai Misa, Komatsu Norio, Araki Marito, Tanaka Yoshikazu, Sakai Ryuichi	4. 巻 13
2. 論文標題 A marine sponge-derived lectin reveals hidden pathway for thrombopoietin receptor activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-34921-2	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 Ogama Yoichiro, Kumagai Yuji, Komatsu Norio, Araki Marito, Masubuchi Nami, Akiyoshi Hiroko, Matsuura Tadashi, Kirisako Hiromi, Kyoya Akiko, Nomura Fumiko, Ohira Yuta, Yokokawa Takuya, Yamamoto Yukiya	4. 巻 0
2. 論文標題 Phase 1 Clinical Trial of PPMX T003, a Novel Human Monoclonal Antibody Specific for Transferrin Receptor 1, to Evaluate Its Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Pharmacology in Drug Development	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cpdd.1216	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4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Terumi Baba, Nami Masubuchi, Soji Morishita, Kaho Shioiri, Yoshihiko Kihara, Miki Ando, Marito Araki, Norio Komatsu.
2. 発表標題 Endogenous expression of MPLW515L showed a weak oncogenic capacity in UT-7/TPO cells.
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shumpei Yoshikawa, Marito Araki, Yoshihiko Kihara, Nami Masubuchi, Yinjie Yang, Soji Morishita, Misa Imai, Yoko Edahiro, Miki Ando, Norio Komatsu.
2. 発表標題 Elucidation of the molecular mechanism for the cleavage of mutant calreticulin.
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Watarai H, Kageyama H, Nakajia H, Onodera K, Masubuchi N, Oshiro T, Matsui T, Koderu Y, Ogawa T, Hirayama M, Hori K, Yokoyama T, Komatsu N, Araki M, Tanaka Y, Sakai R.
2. 発表標題 Marine sponge lectin reveals the mechanism of sugar-chain mediated activation of MPL.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ogata S, Araki M, Kihara Y, Okuda M, Morishita S, Imai M, Masubuchi N, Mori Y, Yinjie Y, Yoshikawa S, Ochiai T, Shirane S, Edahiro Y, Ando J, Komatsu N.
2. 発表標題 Quantitative measurement of mutant calreticulin in specimens of myeloproliferative neoplasm patients.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021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
研究分担者	堂前 直  (Dohmae Naoshi)  (00321787)	国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・副部門長   (82401)	
研究分担者	小松 則夫  (Komatsu Norio)  (50186798)	順天堂大学・医学部・特任教授   (32620)	
研究分担者	荒木 真理人  (Araki Marito)  (80613843)	順天堂大学・大学院医学研究科・客員教授   (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------