

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04210

研究課題名(和文) 創薬に向けた、CALR変異とfibrocyteに着目する骨髄増殖性腫瘍研究

研究課題名(英文) Myeloproliferative neoplasms research for drug discovery focusing on CALR mutation and fibrocyte

研究代表者

下田 和哉 (Shimoda, Kazuya)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：90311844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄増殖性腫瘍(MPN)の病態解明はドライバー変異であるJAK2、CALR変異の同定により大きく進んだ。一方でCALR変異がMPNを発症させる機序や、骨髄線維症の本態である線維化の機序には未解明の部分が多い。本研究により、前者については、CALRの正常造血に果たす役割、及びCALR変異が生じた造血幹細胞がクローンを拡大する仕組みが、後者については、線維化の本態である骨髄中のコラーゲン産生細胞の大部分が腫瘍クローンから分化する腫瘍性fibrocyteであるという知見が見出された。これらは、MPNの病態形成への理解を進める大きな成果であり、アンメットニーズに応える新たな治療法開発へとつながる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨髄増殖性腫瘍(MPN)の有病率は血液腫瘍性疾患の中でも高く、患者は慢性的な随伴症状や重症化した病態である骨髄線維症への進展に苦しんでいる。本研究により、MPNの主要なドライバー変異であるCALR変異がMPNを発症させる機序について、未解明の疑問に答える大きな知見を示すことができた。また、骨髄線維化の本態であるコラーゲン産生細胞のほとんどが、腫瘍性単球由来のfibrocyteであるという従来の定説を覆す知見も示すことができた。これらの成果は、学術的には病態解明の歩みに大きな一歩を刻むものであり、社会的にはアンメットニーズに応えMPNの発症・進展を食い止める革新的治療開発の礎となる成果である。

研究成果の概要(英文)：Elucidation of the pathophysiology of myeloproliferative neoplasms (MPNs) has been greatly advanced by the identification of the driver mutations JAK2 and CALR. On the other hand, the mechanism by which CALR mutations cause MPN and the mechanism of fibrosis, which is the most important feature of myelofibrosis, remain unclear.

We elucidated the role of CALR in normal hematopoiesis and the mechanism of clonal expansion of CALR-mutated aberrant hematopoietic stem cells. We also found that the majority of collagen-producing cells in the bone marrow, which are the main players in fibrosis, are neoplastic fibrocytes that differentiate from tumor clones via monocytes.

These are major achievements that promote the understanding of the pathogenesis of MPN, leading to the development of new treatment methods that meet unmet needs of patients.

研究分野：血液内科学

キーワード：骨髄線維症 fibrocyte シグナル伝達 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

真性多血症 (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)などの骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms:MPN)の80~95%に *JAK2*、*MPL*、*Calreticulin (CALR)*、のいずれかの変異がみられ、MPNは「造血幹細胞レベルで生じた遺伝子変異により JAK-STAT 系が恒常的に活性化され、巨核球、顆粒球系細胞が異常増殖する疾患」と考えられている。

(1) *CALR* は JAK-STAT シグナル伝達系の構成分子ではないが、変異 *CALR* がトロンボポエチン(TPO)のレセプターである *MPL* と会合することにより JAK-STAT 系を恒常的に活性化する。しかし、その詳細な機序は不明であり、変異 *CALR* そのものを標的とした治療法も開発されていない。

(2) PMF と、PV、ET に続発する 2 次性骨髄線維症は、骨髄の線維化、髄外造血、巨大脾腫、貧血、全身症状を呈し、予後不良である。従来骨髄の線維化は、巨核球などが過剰産生するサイトカインにより mesenchymal stroma 細胞(MSCs)が刺激されて生じる反応性の変化と考えられてきた。しかし、肺線維症、腎線維症、心線維症など骨髄以外の臓器に線維化をきたす疾患では、MSCs ではなく、単球由来の fibrocyte が線維化の中心的な役割を果たすことが報告されている。また PMF 患者骨髄細胞を免疫不全マウスに移植すると、骨髄の紡錘形細胞(従来これは MSCs 由来の線維芽細胞と考えられてきた)の一部に *JAK2* 変異がみられること、ヒト由来 fibrocyte がレシピエントマウス骨髄に検出されることが報告されており、骨髄線維症病態の中心をなすコラーゲン産生細胞の起源に関しては結論が出ていない。

2. 研究の目的

MPN に関連する未解明の 2 つの課題、(1) *CALR* 変異が MPN を発症させる機序、(2) 骨髄線維化に寄与するコラーゲン産生細胞の起源とその分化メカニズム、について解明し新規治療開発につなげることを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) *CALR* 変異が MPN を発症させる機序について

野生型 *CALR* の造血における機能を明らかにするため、*Calr* 遺伝子の血液細胞特異的ノックアウト(KO)マウスを作成し解析を行った。

変異 *CALR* が *MPL* を活性化する機序を明らかにするため、様々な変異 *CALR* の部分欠失変異体を作成し、*in vitro* において変異 *CALR* と *MPL* の結合に必須な領域、および変異 *CALR* による *MPL* 下流の *STAT* の恒常的活性化に必須な領域の同定を試みた。

(2) 骨髄線維化に寄与するコラーゲン産生細胞の起源とその分化メカニズムについて

ヒトと酷似した骨髄線維症を発症する *JAK2V617F* 変異 TG マウスの骨髄細胞と野生型マウスの骨髄細胞を混ぜて移植されたマウスは、骨髄線維症を発症する。骨髄中のコラーゲン細胞を種々の表面マーカーで免疫染色し、レシピエントマウスの MSC に由来する myofibroblast(線維芽細胞)なのか、ドナー血液細胞に由来する fibrocyte なのかを調べた。

fibrocyte は主に単球に由来していると考えられている。Cldorionate liposome 連日静注、あるいは *CD11b* のプロモーター下に diphtheria toxin receptor(DTR)を発現する *JAK2* 変異/*CD11b-DTR* TG マウスに DT を投与し、骨髄線維症を発症する *JAK2* 変異マウスの単球を除去することが、fibrocyte の数や線維化進行に与える影響について解析した。

4. 研究成果

(1) *CALR* 変異が MPN を発症させる機序について

Calr 遺伝子の KO マウスは心臓の発生に必要な転写因子の発現が障害され胎生致死であることから、*Calreticulin* の造血系における役割は未解明であった。血液細胞特異的 *Calr* KO マウスを作成し造血組織を解析した。*Calr* KO マウスと野生型マウスの末梢血白血球、ヘモグロビン値、血小板数に差は見られなかった。一方で、*CALR* 欠損は、骨髄における多能性前駆細胞分画と Granulocyte-macrophage progenitor (GMP)分画の増加、赤血球形成不全、脾腫および EMH を誘発した。これは、*CALR* 変異体細胞に残っている野生型 *CALR* 蛋白の発現量が MPN の表現型を修飾し得ることを示唆している。

CALR 変異を有する腫瘍細胞の中では、変異により異常な *CALR* 蛋白が新たにできる一方で、正常 *CALR* の発現量が半分(ハプロ不全)になっている。変異 *CALR* の生物学的活性は詳細に解明されているが、*CALR* のハプロ不全の意義については未解明である。したがって、*Calr* KO マウスの解析と同時に *Calr* のヘテロ KO マウスについて解析した。*Calr* ヘテロ KO マウスでは、血球数、臓器重量、骨髄と脾臓の細胞分画、組織像、生存のいずれも野生型マウスと同等であった。一方興味深いことに、骨髄細胞の競合継代移植実験を行うと、1 次移植、2 次移植マウスにおいて、野生型細胞より優位にヘテロ KO マウス細胞のキメリズムが高かった。つまり *CALR* のハプロ不全は造血幹細胞の競合再構築能が亢進させることを見出した。

CALR ハプロ不全が CALRdel152 変異 TG マウスの造血に与える影響を解析した。野生型マウス、CALRdel152 変異 TG マウス、CALRdel152/ Calr ヘテロ KO 二重変異マウスについて、それぞれ LSK 細胞 4000 個をソートし 1x10⁶ 個の野生型骨髓細胞と競合移植実験を行った。移植後 12 週以降、TG 細胞のキメリズムは野生型コントロールより優位に低く、CALR 変異は造血幹細胞のクローン拡大に負の影響を与えることがわかった。一方で、CALRdel152/ Calr ヘテロ KO 二重変異マウス細胞のキメリズムは移植後 12 週までは野生型細胞よりも有意に高く、移植後 20 週以降は野生型と同等であった。また CALRdel152/ Calr ヘテロ KO 二重変異マウスの細胞を移植されたマウスは、CALRdel152 変異 TG マウスの細胞を移植されたマウスよりも高度の血小板増多を呈した。これらのデータは、CALR

のハプロ不全は、CALR 変異により障害された造血幹細胞機能を回復させること、その結果、造血幹細胞の MPN 発症能力が高められることを示している。細胞が CALR 変異を獲得する際には、造血幹細胞にこの障害と回復という 2 つの現象が同時に生じていること、CALR のハプロ不全が CALR 変異造血幹細胞の維持に重要な役割を持つことが明らかとなった。

以上の成果は、いずれも我々が世界で初めて見出した知見であり、Blood 誌に発表した。CALR 変異陽性 MPN では、変異蛋白を標的とした薬剤開発が進んでいるが、今後は Calr ハプロ不全によりもたらされる造血幹細胞の機能亢進の分子機構の治療標的化が必要と考えられ、現在更に研究を進めている。

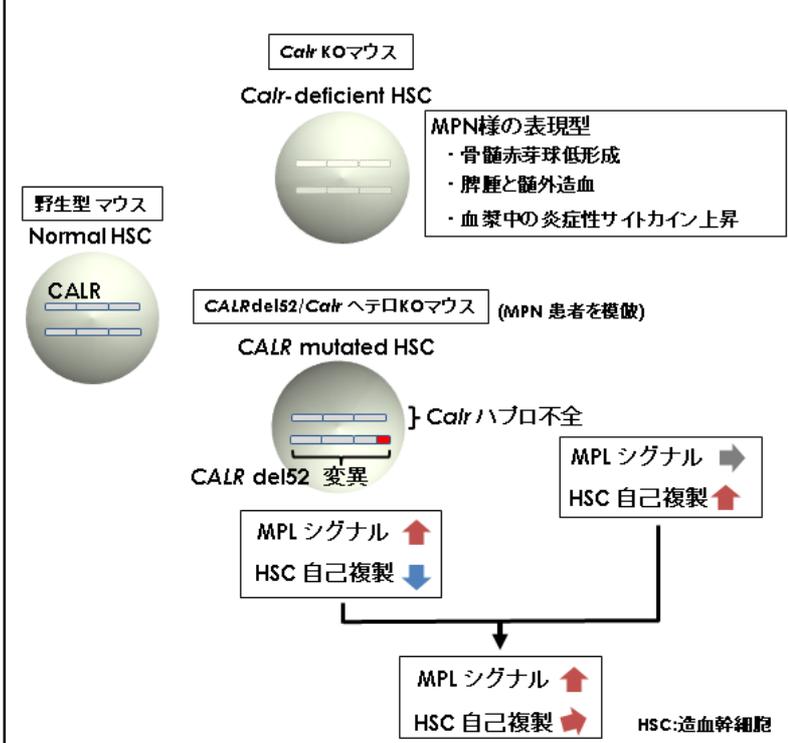
CALR 変異蛋白が MPL を活性化する仕組みについても解析を行った。様々な変異 CALR の部分欠失変異体を作成し、*in vitro*において変異 CALR と MPL の結合に必要な領域、および変異 CALR による MPL 下流の STAT の恒常的活性化に必要な領域を同定した。更にこれらの変異体をレトロウイルスベクターによってマウス骨髓細胞に導入し、*in vivo* MPN 発症誘導に必要な領域の同定を現在進めている。最終的には *in vivo* MPN 発症に必要な領域について、その活性を阻害する治療法開発へと進む予定である。

(2) 骨髓線維化に寄与するコラーゲン産生細胞の起源とその分化メカニズムについて

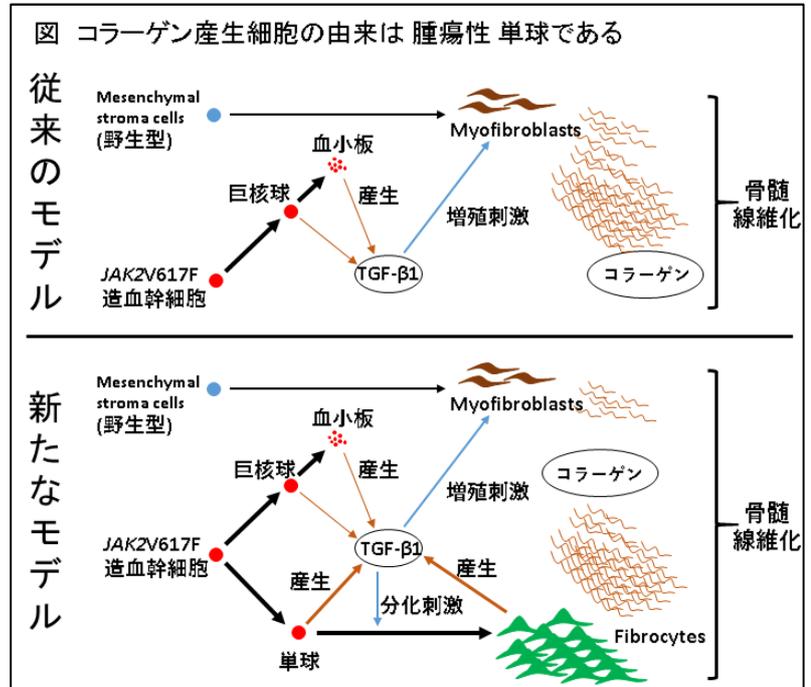
Jak2V617F 変異 TG マウスの骨髓細胞と野生型マウスの骨髓細胞を混ぜて移植された骨髓線維症モデルマウスを用いて、コラーゲン産生細胞の起源を解析した。骨髓中のコラーゲン産生細胞を種々の表面マーカーで免疫染色し、レシビエントマウスの MSC に由来する myofibroblast (線維芽細胞)なのか、ドナー血液細胞に由来する fibrocyte なのかを調べたところ、骨髓中のコラーゲン産生細胞のほとんどは、Jak2V617FTG マウスの血球に由来する fibrocyte であることが明らかになった。従来、コラーゲン産生細胞の主体は mesenchymal stroma 細胞 (MSCs) 由来の myofibroblast だと考えられており、定説を覆す知見といえる。

更に、我々は CD11b のプロモーター下に diphtheria toxin receptor (DTR) を発現し、DT 投与により単球のみを除去できる CD11b-DTR TG マウスを用いて、fibrocyte の由来とされる単球を除去することが骨髓線維化に与える影響を調べた。Jak2 変異/CD11b-DTR TG マウスにおける単球除去は、骨髓・脾臓における fibrocyte の数を大きく減少させ、線維化を改善した。興味深いことに、単球除去マウスでは脾腫や貧血などの骨髓線維症に伴う症状が改善しており、炎症性サイトカインを始めとする血漿中で上昇していた様々なサイトカイン濃度が抑制されていた。我々は特に線維化に必須なサイトカインである TGF β が低下していることに着目し、腫瘍性 fibrocyte が TGF β を豊富に産生していること、単球から fibrocyte への文化には TGF β が必要であることなどを明らかにした。

図 Calr KOマウスの解析により明らかになった CALR変異陽性MPNの分子機構



以上の成果は、単球由来 fibrocyte が骨髄線維症の病態形成に大きく寄与していること、そして治療標的と成り得ることを示しており、Leukemia 誌に発表した。現在、単球の中で fibrocyte へと分化するサブ分画を同定しその特性を明らかにする解析を進めている。fibrocyte へのさらに詳細な分化機序が同定されれば、同細胞分画を標的とした新規治療法開発へとつながると考えている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Ozono Yoshinori, Shide Kotaro, Kameda Takuro, Kamiunten Ayako, Tahira Yuki, Sekine Masaaki, Akizuki Keiichi, Nakamura Kenichi, Iwakiri Hisayoshi, Sueta Mitsue, Hidaka Tomonori, Kubuki Yoko, Yamamoto Shojiro, Hasuike Satoru, Sawaguchi Akira, Nagata Kenji, Shimoda Kazuya	4. 巻 -
2. 論文標題 Neoplastic fibrocytes play an essential role in bone marrow fibrosis in Jak2V617F-induced primary myelofibrosis mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-020-0880-3	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 Shide Kotaro, Kameda Takuro, Kamiunten Ayako, Ozono Yoshinori, Tahira Yuki, Yokomizo-Nakano Takako, Kubota Sho, Ono Masaya, Ikeda Kazuhiko, Sekine Masaaki, Akizuki Keiichi, Nakamura Kenichi, Hidaka Tomonori, Kubuki Yoko, Iwakiri Hisayoshi, Hasuike Satoru, Nagata Kenji, Sashida Goro, Shimoda Kazuya	4. 巻 -
2. 論文標題 Calreticulin haploinsufficiency augments stem cell activity and is required for onset of myeloproliferative neoplasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019003358	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 Yoshimitsu Makoto, Hachiman Miho, Uchida Yuichiro, Arima Naosuke, Arai Akihiko, Kamada Yuhei, Shide Kotaro, Ito Masafumi, Shimoda Kazuya, Ishitsuka Kenji	4. 巻 110
2. 論文標題 Essential thrombocytosis attributed to JAK2-T875N germline mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 584 ~ 590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02725-8	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 Ogasawara Toshie, Kawauchi Kiyotaka, Ono Takuya, Marshall Shoko, Shide Kotaro, Shimoda Kazuya, Mori Naoki, Sakura Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 JAK2-negative acute monocytic leukemia with TET2 mutation in essential thrombocythemia with JAK2 mutation with literature review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia Research Reports	6. 最初と最後の頁 100194 ~ 100194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2019.100194	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 Oritani Kenji, Ohishi Kohshi, Okamoto Shinichiro, Kirito Keita, Komatsu Norio, Tauchi Tetsuzo, Handa Hiroshi, Saito Shigeki, Takenaka Katsuto, Shimoda Kazuya, Okada Hikaru, Amagasaki Taro, Wakase Shiho, Shimozuma Kojiro, Akashi Koichi	4. 巻 34
2. 論文標題 Effect of ruxolitinib therapy on the quality-of-life of Japanese patients with myelofibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Medical Research and Opinion	6. 最初と最後の頁 531 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03007995.2017.1415874	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 Takenaka Katsuto, Shimoda Kazuya, Akashi Koichi	4. 巻 33
2. 論文標題 Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Korean Journal of Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 679 ~ 690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3904/kjim.2018.033	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 Kamiunten A, Shide K, Kameda T, Sekine M, Kubuki Y, Ito M, Toyama T, Kawano N, Marutsuka K, Maeda K, Takeuchi M, Kawano H, Sato S, Ishizaki J, Akizuki K, Tahira Y, Shimoda H, Hidaka T, Yamashita K, Matsuoka H, Shimoda K:	4. 巻 107
2. 論文標題 Thrombohemorrhagic events, disease progression, and survival in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey in Miyazaki prefecture, Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 681 ~ 688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2428-0	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 Kamiunten A, Shide K, Kameda T, Ito M, Sekine M, Kubuki Y, Hidaka T, Akizuki K, Tahira Y, Toyama T, Kawano N, Marutsuka K, Maeda K, Takeuchi M, Kawano H, Sato S, Ishizaki J, Shimoda H, Yamashita K, Matsuoka H, Shimoda K:	4. 巻 108
2. 論文標題 Early/prefibrotic primary myelofibrosis in patients who were initially diagnosed with essential thrombocythemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 411 ~ 415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2495-2	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 Wakahashi Kanako, Minagawa Kentaro, Kawano Yuko, Kawano Hiroki, Suzuki Tomohide, Ishii Shinichi, Sada Akiko, Asada Noboru, Sato Mari, Kato Shigeaki, Shide Kotaro, Shimoda Kazuya, Matsui Toshimitsu, Katayama Yoshio	4. 巻 133
2. 論文標題 Vitamin D receptor-mediated skewed differentiation of macrophages initiates myelofibrosis and subsequent osteosclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1619 ~ 1629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2018-09-876615	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 Shide K, Kameda T, Kamiunten A, Oji A, Ozono Y, Sekine M, Honda A, Kitanaka A, Akizuki K, Tahira Y, Nakamura K, Hidaka T, Kubuki Y, Abe H, Miike T, Iwakiri H, Tahara Y, Sueta M, Hasuike S, Yamamoto S, Nagata K, Ikawa M, Shimoda K	4. 巻 9
2. 論文標題 Mice with Calr mutations homologous to human CALR mutations only exhibit mild thrombocytosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Cancer Journal	6. 最初と最後の頁 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41408-019-0202-z	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 Ozono Yoshinori, Shide Kotaro, Toyoshima Fumiyo, Takaishi Yuuka, Tsuchimochi Mai, Kamiunten Ayako, Kameda Takuro, Nakamura Kenichi, Miike Tadashi, Kusumoto Kazunori, Iwakiri Hisayoshi, Hasuike Satoru, Nagata Kenji, Sawaguchi Akira, Shimoda Kazuya	4. 巻 18
2. 論文標題 Monocyte-derived fibrocytes elimination had little contribution on liver fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International	6. 最初と最後の頁 348 ~ 353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hbpd.2019.02.002	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 幣 光太郎、下田和哉	4. 巻 78
2. 論文標題 骨髄増殖性腫瘍におけるJAK阻害薬の使用基準	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 870 ~ 876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 幣 光太郎、下田和哉	4. 巻 79
2. 論文標題 骨髄増殖性腫瘍の病期進展メカニズム (特集 造血器腫瘍の進展・難治化のメカニズム)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 697 ~ 701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 上運天 綾子、幣 光太郎、下田 和哉	4. 巻 59
2. 論文標題 骨髄増殖性腫瘍：治療最前線	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 741 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.741	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 幣光太郎、下田和哉	4. 巻 76
2. 論文標題 原発性および二次性骨髄線維症の本邦における特徴	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 59-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 幣光太郎、亀田拓郎、下田和哉	4. 巻 28
2. 論文標題 骨髄増殖性腫瘍の病態	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 サイトメトリーリサーチ	6. 最初と最後の頁 7-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Robert Kralovics, 下田和哉, 荒木真理人	4. 巻 29
2. 論文標題 骨髄増殖性腫瘍 (MPN) 治療の現状と今後の展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 血液フロンティア	6. 最初と最後の頁 90-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 該当する

1. 著者名 Inokura Kyoko, Fujiwara Tohru, Saito Kei, Iino Tatsuya, Hatta Shunsuke, Okitsu Yoko, Fukuhara Noriko, Onishi Yasushi, Ishizawa Kenichi, Shimoda Kazuya, Harigae Hideo	4. 巻 49
2. 論文標題 Impact of TET2 deficiency on iron metabolism in erythroblasts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 56 ~ 67.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2017.01.002	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 Ueda K, Ikeda K, Ikezoe T, Harada-Shirado K, Ogawa K, Hashimoto Y, Sano T, Ohkawara H, Kimura S, Shichishima-Nakamura A, Nakamura Y, Shikama Y, Mori T, Mason PJ, Bessler M, Morishita S, Komatsu N, Shide K, Shimoda K, Koide S, Aoyama K, Oshima M, Iwama A, Takeishi Y:	4. 巻 1
2. 論文標題 Hmga2 collaborates with JAK2V617F in the development of myeloproliferative neoplasms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 1001 ~ 1015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2017004457	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 Yamaji T, Shide K, Kameda T, Sekine M, Kamiunten A, Hidaka T, Kubuki Y, Shimoda H, Abe H, Miike T, Iwakiri H, Tahara Y, Sueta M, Yamamoto S, Hasuike S, Nagata K, Shimoda K	4. 巻 37
2. 論文標題 Loss of Tyrosine Kinase 2 Does Not Affect the Severity of Jak2V617F-induced Murine Myeloproliferative Neoplasm.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer research	6. 最初と最後の頁 3841 ~ 3847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shimoda Kazuya, Shide Kotaro, Kameda Takuro	4. 巻 8
2. 論文標題 Mutant calreticulin causes essential thrombocythemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 88251 ~ 88252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.21292	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 Kirito Keita, Okamoto Shinichiro, Ohishi Kohshi, Tauchi Tetsuzo, Handa Hiroshi, Saito Shigeki, Takenaka Katsuto, Shimoda Kazuya, Oritani Kenji, Akashi Koichi, Okada Hikaru, Amagasaki Taro, Suzuki Kazuyuki, Yonezu Toshio, Komatsu Norio	4. 巻 107
2. 論文標題 Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 92 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2332-z	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 -

[学会発表] 計14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Daisuke Shinoda, Yaeko Nakajima, Motohiko Oshima, Hironori Harada, Haruhiko Koseki, Kazuya Shimoda, Goro Sashida, Atsushi Iwama:
2. 発表標題 Insufficiency of non-canonical PRC1 complex accelerates the progression of myelofibrosis.
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 Kotaro Shide, Takuro Kameda, Ayako Kamiunten, Yoshinori Ozono, Masaya Ono, Takako Yokomizo, Sho Kubota, Yuki Tahira, Keiichi Akizuki, Masaaki Sekine, Yoko Kubuki, Tomonori Hidaka, Goro Sashida, Masahito Ikawa, Kazuya Shimoda:
2. 発表標題 Effects of calreticulin deficiency on hematopoietic system.
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 Kawano M, Shide K, Kamiunten A, Kubuki Y, Takeuchi M, Matsue K, Kawano N, Yamashita K, Imataki O, Kadowaki N, Fukushima K, Karasuno T, Shimomura T, Suzushima H, Yonezawa A, Otsuka E, Saburi Y, Hidaka T, Kameda T, Akizuki K, Sekine M, Tahira Y, Shimoda K:
2. 発表標題 Transformation to acute leukemia in myeloproliferative neoplasms with IDH mutations.
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 Yoshinori Ozono, Kotaro Shide, Takuro Kameda, Ayako Kamiunten, Yuki Tahira, Masaaki Sekine, Keiichi Akizuki, Kenichi Nakamura, Hisayoshi Iwakiri, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Satoru Hasuike, Fumiyo Toyoshima, Akira Sawaguchi, Kenji Nagata, and Kazuya Shimoda:
2. 発表標題 Depletion of Neoplastic CD11b zpositive Cells in Jak2V617F Mutant Mice Reduced Fibrocytes in Bone Marrow and Improved Myelofibrosis
3. 学会等名 61th ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kotaro Shide
2. 発表標題 The Role of Calreticulin in Normal Hematopoiesis and Neoplastic Hematopoiesis of myeloproliferative Neoplasms
3. 学会等名 61th ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kotaro Shide, Takuro Kameda, Ayako Kamiunten, Masaaki Sekine, Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Masahito Ikawa, Kazuya Shimoda:
2. 発表標題 CALR haploinsufficiency compensate HSC funtion of CALR-del52 transgenic mice.
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 Makoto Yoshimitsu, Miho Hachiman, Kotaro Shide, Kazuya Shimoda, Kenji Ishitsuka:
2. 発表標題 JAK2 T875N, a causative novel activating germline mutation for familial essential thrombocytosis.
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 Ayako Kamiunten, Yuki Tahira, Keiichi Akizuki, Masaaki Sekine, Takuro Kameda, Kotaro Shide, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Kiyoshi Yamashita, Takanori Toyama, Kouichi Maeda, Hiroshi Kawano, Masanori Takeuchi, Hitoshi Matsuoka, Junzo Ishizaki, Kazuya Shimoda:
2. 発表標題 Clinical features of essential thrombocythemia in Miyazaki.
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 Kotaro Shide, Takuro Kameda, Ayako Kamiunten, Masaaki Sekine, Yoshinori Ozono, Takako Yokomizo, Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Yoko Kubuki, Tomonori Hidaka, Goro Sashida, Kazuya Shimoda:
2. 発表標題 Haploinsufficiency of Calr Confers Hematopoietic Stem Cells (HSCs) with a Clonal Advantage over Wild-Type Cells, and, in Setting of Myeloproliferative Neoplasms, Compensates for the Functions of HSCs Impaired By the Calr Mutation.
3. 学会等名 60th ASH Annual Meeting and Exposition. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuya Shimoda
2. 発表標題 The Role of Wild and Mutant Calreticulin in Hematopoiesis.
3. 学会等名 MPN Asia The 2nd Annual International Symposium on Myeloproliferative Neoplasms (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 幣光太郎、亀田拓郎、本田新、関根雅明、上運天綾子、秋月溪一、田平優貴、日高智徳、久富木庸子、北中明、下田和哉
2. 発表標題 CALR de152 変異はMPLと協調してJAK-STAT経路を活性化し、マウスにETを発症させる
3. 学会等名 第54回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下田和哉
2. 発表標題 骨髄増殖性腫瘍モデルマウスを用いた病態解析と新規治療法開発
3. 学会等名 第27回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kotaro Shide, Takuro Kameda, Masaaki Sekine, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Haruko Shimoda, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Arata Honda, Masahito Ikawa, Kazuya Shimoda
2. 発表標題 Murine CALR mutants Homologous to human CALR mutants activate STATs, but do not develop MPNs in vivo.
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 Shide K, Ikawa M, Shimoda K
2. 発表標題 Generation of Calr mutation knock-in mice using CRISPR/Cas9 system.
3. 学会等名 JSPS-NUS Joint 2nd Symposium
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 下田和哉	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社 中山書店	5. 総ページ数 659
3. 書名 内科学書 改訂第9版 骨髄増殖性腫瘍、骨髄線維症	

1. 著者名 幣光太郎、下田和哉	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 660
3. 書名 血液専門医テキスト（改訂第3版） 本態性血小板血症	

1. 著者名 亀田拓郎、下田和哉	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 660
3. 書名 血液専門医テキスト（改訂第3版） その他の骨髄増殖性疾患	

1. 著者名 一般社団法人 日本血液学会	4. 発行年 2018年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 420
3. 書名 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版 慢性骨髄性白血病/骨髄増殖性腫瘍 (chronic myeloid leukemia/myeloproliferative neoplasms)	

1. 著者名 幣光太郎、下田和哉	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社中外医学社	5. 総ページ数 527
3. 書名 WHO分類改訂第4版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学 原発性骨髄線維症	

1. 著者名 下田和哉	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディック メディア	5. 総ページ数 3684
3. 書名 イヤート2020 造血幹細胞移植～脾摘術、白血球系の異常（白血球増加症～骨髄異形成症候群）、悪性腫瘍リンパ腫以外の成熟B細胞腫瘍～成熟T細胞腫瘍	

1. 著者名 亀田拓郎、下田和哉	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 1734
3. 書名 1336専門家による私の治療 原発性骨髄線維症	

〔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	久富木 庸子 (Kubuki Yoko) (00284836)	宮崎大学・医学部・講師 (17601)	
研究分担者	幣 光太郎 (Shide Kotaro) (20468028)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	

