

自己評価報告書

平成 23年 5月 10日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20591243

研究課題名(和文)先天性好中球減少症における G-CSF 受容体遺伝子異常の臨床的・生物学的意義

研究課題名(英文)Clinical and biological significance of granulocyte colony stimulating factor receptor gene abnormalities those found in severe congenital neutropenia.

研究代表者

三井 哲夫(Mitsui Tetsuo)

山形大学・医学部・講師

研究者番号：30270846

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：先天性好中球減少症、CSF3R、G-CSF 受容体、切断型遺伝子異常

1. 研究計画の概要

先天性好中球減少症患者の血液細胞を時系列で得て、G-CSF 受容体の発現の解析を行い、更にゲノム DNA と RNA を分離、G-CSF 受容体細胞膜貫通部分から内側の領域をコードする遺伝子の配列を直接決定する。さらに、先天性好中球減少症との関連の深い ELA2、HAX1 の遺伝子異常の有無についても解析、この解析と併行して G-CSF 受容体刺激伝達系に密接な関連が報告されている制御因子、SHP2、Gab1、Gab2、Grb2、SOCS3、STAT3、STAT5、NRAS、KRAS2、また epigenetic 関連因子として CEBP、HNRNPE2 の mRNA を PCR 法で増幅、これを核酸フラグメント解析法により遺伝子変異スクリーニングをし、異常が認められた例について、その異常の内容、出現時期と臨床病態、更にゲノムレベルでの存在の有無を確認、結果と病態との関連を検討する。epigenetic 関連因子として、G-CSF 受容体の発現を制御する転写因子としての CEBP、HNRNPE2 遺伝子のプロモーターの DNA メチル化についても、Methylation-specific PCR 法や Bisulfite sequencing 法で解析し、病態によって変化するかどうかを解析する。

2. 研究の進捗状況

先天性好中球減少症と診断された症例における CSF3 受容体(G-CSF 受容体)遺伝子異常解析を、症例リクルートを進めるとともに、一部症例について継続的に変異の有無を解析した。数例の継続解析の中に、1例だが、

CSF3 受容体の膜貫通部近くに一時的に骨髄で変異が観られたが、その数ヶ月後の骨髄では同様の変異が観られなくなった例を検出した。現在、その事例について変異クローンのそれぞれの時期における骨髄全体に対する割合の確認の実験を進めている。同症例は G-CSF の投与を継続的に行っている例で、この現象は G-CSF 投与下の骨髄血液細胞のゲノム不安定性を示す例と考えられ大変興味深い。受容体刺激伝達系に密接な関連がある SHP2、Gab1、Gab2、Grb2、SOCS3、STAT3、STAT5、NRAS、KRAS2 の mRNA の遺伝子配列決定は、解析しうる症例について解析をしているものの十分に決定しうる mRNA を得ることが困難であり、他報告で重要と考えられる因子について限定して、解析する予定にした。解析の結果、現時点では変異のあるものは検出されていない。

3. 現在までの達成度
遅れている

(理由)ある程度は解析できているものの、十分な症例数は残念ながら得られていない。そのためもあってか、意義のありそうな変異は上記のひとつだけ検出されたのみで、その他には伝達系因子を含め変異は検出されていない。また、得られている症例の RNA 材料が少なく、多くの伝達因子の解析が困難である。

4. 今後の研究の推進方策

引き続き、症例リクルートを進めると共に既に検体を得た症例の経時的解析とまだ解析できていない伝達系分子の遺伝子配列決定を精力的に進める。また、RNA 材料が少ない点については、様々な報告から特に意義の

ある伝達系因子に集中して解析を進める。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

三井哲夫、再発・難治性非ホジキンリンパ腫の治療、日小血会誌、24、250-254、2010 査読なし

Kobayashi R, Mitsui T, et al. Retrospective Analysis of Non-Anaplastic Peripheral T-Cell Lymphoma in Pediatric Patients in Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 54, 212-215, 2010 査読あり

Shimokaze T, Mitsui T, et al. Severe hemorrhagic colitis caused by dasatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 26, 448-453, 2009 査読有り

Mitsui T, Mori T, et al. Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 52(5):591-595. 2009 査読有り

Fujita N, Mori T, Mitsui T, et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: a retrospective analysis of enrolled cases in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 51(2):188-92. 2008 査読有り

[学会発表](計1件)

黒澤秀光、三井哲夫ら

G-CSF R 細胞外ドメインに変異を認めた先天性好中球減少症

第51回日本小児血液学会総会

2009年11月

[その他]