

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09484

研究課題名(和文) マイクロRNA/クロマチン制御因子の骨髄増殖性腫瘍進展および白血化における役割

研究課題名(英文) The role of micro RNA and histone modifiers in progression of myeloproliferative neoplasms

研究代表者

池田 和彦 (Ikeda, Kazuhiko)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90381392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：進展した骨髄増殖性腫瘍(MPN)において、let-7マイクロRNA発現の低下やEZH2の変異などに伴いHMGA2が高発現していることが明らかになった。JAK2V617F(J)マウスとHmga2マウスから得られたHmga2-JAK2V617F(HJ)マウスでは、Jマウスと比べ脾腫の巨大化、貧血の進行が認められ、生存期間も短縮した。HJマウスとJAK2V617FにEzh2の欠失を伴うJAK2V617F+Ezh2^{-/-}(JE)マウス造血幹細胞では遺伝子発現パターンが類似していた。従って、MPNにおける病態進展には、HMGA2が重要な役割を果たす場合があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are characterized by activation of JAK-STAT pathway due to driver mutations including JAK2V617F, but some additional abnormalities may be necessary to maintain an MPN clone and advance the disease. The HMGA2, which acts as an oncogene by regulating expression of various genes, is frequently overexpressed due to downregulation of let-7 microRNAs and/or mutations in EZH2 in advanced MPN such as myelofibrosis. In mice with JAK2V617F, deletion of Ezh2 upregulates Hmga2. Correspondingly, overexpression of Hmga2 enhances splenomegaly and deteriorate anemia in mice carrying JAK2V617F, mimicking severe MPN. Therefore, Hmga2 may play an important role in progression of MPN.

研究分野：血液学

キーワード：MPN microRNA histone EZH2

1. 研究開始当初の背景

我々は *let-7* 等のマイクロ RNA が HMGA(high mobility group A)等のクロマチン制御因子を調節する点に着目し、骨髄増殖性腫瘍(MPN)における *let-7/HMGA2* 異常の役割を報告してきた。逆にクロマチン制御因子がマイクロ RNA を調節することも報告されていた。

2. 研究の目的

各リスク群(慢性期から二次性白血病期)の MPN 症例における様々なマイクロ RNA と標的となりうるクロマチン制御遺伝子発現量、および EZH2 等のポリコーム群を中心とした遺伝子変異の相関からの治療標的候補探索を行い、さらにこれをマウスを用いて検証して MPN や関連する骨髄系腫瘍の新たな治療法開発や病態進展の予測・予防法を開発する。

3. 研究の方法

安定した MPN 症例(PV、ET)と進展期症例(MF)それぞれの *let-7* と HMGA2 等クロマチン制御因子発現量、EZH2 等ポリコーム関連遺伝子群を中心とした様々な変異の比較、*let-7* 発現パターン別、EZH2 を含むポリコーム群等遺伝子変異別に MPN 各病型の頻度等、互いの特徴の比較、Hmga2 cDNA 導入により HMGA2 を高発現する Hmga2 トランスジェニックマウスおよび内因性に HMGA2 を高発現する EZH2 コンディショナルノックアウトマウスを用い、HMGA2 を抑制することや、HMGA2 発現により影響を受けている経路を抑えることで病態進行が抑制できるか検討する。

4. 研究成果

進展した骨髄増殖性腫瘍 (MPN) において、*let-7* マイクロ RNA 発現の低下や EZH2 の変異などに伴い HMGA2 が高発現していることが明らかになった。JAK2V617F(J)マウスと Hmga2 マウスから得られた Hmga2-JAK2V617F(HJ)マウスでは、J マウスと比べ脾腫の巨大化、貧血の進行が認められ、生存期間も短縮した。HJ マウスと JAK2V617F に *Ezh2* の欠失を伴う JAK2V617F+*Ezh2*^{-/-} (JE)マウス造血幹細胞では遺伝子発現パターンが類似していた。従って、MPN における病態進展には、HMGA2 が重要な役割を果たす場合があることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(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 10 件)

1. Koki Ueda, Kazuhiko Ikeda, Takayuki Ikezoe, Kayo Harada-Shirado, Kazuei Ogawa,

Yuko Hashimoto, Takahiro Sano, Hiroshi Ohkawara, Satoshi Kimura, Akiko Shichishima-Nakamura, Yuichi Nakamura, Yayoi Shikama, Tsutomu Mori, Philip J. Mason, Monica Bessler, Soji Morishita, Norio Komatsu, Kotaro Shide, Kazuya Shimoda, Shuhei Koide, Kazumasa Aoyama, Motohiko Oshima, Atsushi Iwama, Yasuchika Takeishi

Hmga2 collaborates with JAK2V617F in the development of myeloproliferative neoplasms

blood advances 1 (15), 1001-1015, 2017, 査読有

2. Miki Furukawa, Hiroshi Ohkawara, Kazuei Ogawa, Kazuhiko Ikeda, Koki Ueda, Akiko Shichishima-Nakamura, Emi Ito, Jun-ichi Imai, Yuka Yanagisawa, Reiko Honma, Shinya Watanabe, Satoshi Waguri, Takayuki Ikezoe, Yasuchika Takeishi

Autocrine and paracrine interactions between multiple myeloma cells and bone marrow stromal cells by growth arrest-specific gene 6 cross-talk with interleukin-6

Journal of Biological Chemistry 292 (10), 4280-4292, 2017, 査読有

3. Kazuhiko Ikeda, Koki Ueda, Takahiro Sano, Kazuei Ogawa, Takayuki Ikezoe, Yuko Hashimoto, Soji Morishita, Norio Komatsu, Hitoshi Ohto, Yasuchika Takeishi

The amelioration of myelofibrosis with thrombocytopenia by a JAK1/2 inhibitor, ruxolitinib, in a post-polycythemia vera myelofibrosis patient with a JAK2 exon 12 mutation

Internal Medicine 56 (13), 1705-1710, 2017, 査読有

4. Hiroshi Ohkawara, Miki Furukawa, Kazuhiko Ikeda, Akiko

Shichishima-Nakamura, Masahiko Fukatsu, Takahiro Sano, Koki Ueda, Satoshi Kimura, Risa Kanai, Yuka Oka, Fumi Murakami, Osamu Suzuki, Yuko Hashimoto, Kazuei Ogawa, Takayuki Ikezoe

Steroid-resistant autoimmune myelofibrosis in a patient with autoimmune hepatitis and Evans syndrome complicated with increased expression of TGF- β in the bone marrow: a case report.

Int J Hematol. 106 (5), 718-724, 2017, 査読有

5. Kazuhiko Ikeda, Kayo Harada-Shirado, Hayato Matsumoto, Hideyoshi Noji, Kazuei Ogawa, Yasuchika Takeishi

Molecular response of e19a2 BCR-ABL1 chronic myeloid leukemia with double Philadelphia chromosome by dasatinib

Journal of Clinical Oncology 34 (14), e130-e133, 2016, 査読有

7. Kayo Harada-Shirado, Kazuhiko Ikeda, Kazuei Ogawa, Hiroshi Ohkawara, Hideo Kimura, Tatsuyuki Kai, Hideyoshi Noji, Soji Morishita, Norio Komatsu, Yasuchika Takeishi

Dysregulation of the MIRLET7/HMGA2 axis with methylation of the CDKN2A promoter in myeloproliferative neoplasms

British Journal of Haematology 168 (3), 338-349, 2015, 査読有

8. Hiroshi Ohkawara, Kazuhiko Ikeda, Kazuei Ogawa, Yasuchika Takeishi

Membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) identified as a multifunctional regulator of vascular responses

Fukushima Journal of Medical Science 61 (2), 91-100, 2015, 査読有

9. 池田和彦. HMGA2 と MPN. 臨床血液 (教育講演特集号 2018). In press.

10. 池田和彦. 骨髄増殖性腫瘍における分子病態研究の最前線. 臨床血液.

2016;57(2):156-164.

[学会発表](計 13 件)

1. 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition (2017.12.9-12.12, Orlando, USA)

Takahiro Sano, Koki Ueda, Kazuhiko Ikeda, Kazuei Ogawa, Tsutomu Mori, Takayuki Ikezoe

Functional impairment of hematopoietic stem/progenitor cells by loss of Uhrf2 in mice

2. 第 79 回 日本血液学会学術集会 (2017.10.20-10.22, 東京)

Sho Takeyasu, Hiroshi Ohkawara, Koichiro Fukuchi, Xiangmin Wang, Koki Ueda, Kazuhiko Ikeda, Kazuei Ogawa, Takayuki Ikezoe

A critical role of growth arrest-specific gene 6 in the pathogenesis of HSCT-associated TMA

3. 第 79 回 日本血液学会学術集会 (2017.10.20-10.22, 東京)

Takahiro Sano, Koki ueda, Kazuhiko Ikeda, kazuei Ogawa, Tsutomu Mori, Takayuki Ikezoe

Loss of UHRF2 may alter HSCs function via disruption of histone H3K9 modification

4. 58th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition (2016.12.3-12.6, San Diego, USA)

Koki Ueda, Kazuhiko Ikeda, Takayuki Ikezoe, Kazuei Ogawa, Yuko Hashimoto, Kayo Harada-Shirado, Hiroshi Ohkawara, Norio Komatsu, Kotaro Shide, Kazuya Shimoda, Shuhei Koide, Motohiko Oshima, Atsushi Iwama, Yasuchika Takeishi

HMGA2 orchestrates the tumorigenesis of myeloproliferative neoplasms (MPN) in

corporation with JAK2V617F

5. The 5th JCA-AACR Special Joint Conference "The Latest Advances in Hematological Cancer Research: From Basic Science to Therapeutics" (2016.7.13-7.15, Chiba, Japan)

Koki Ueda, Kazuhiko Ikeda, Kazuei Ogawa, Yuko Hashimoto, Soji Morishita, Norio Komatsu, Kotaro Shide, Kazuya Shimoda, Atsushi Iwama, Yasuchika Takeishi

The role of HMGA2 in the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms (MPNs)

6. 第 78 回 日本血液学会学術集会 (2016.10.13-10.15, 横浜)

Miki Furukawa, Hiroshi Ohkawara, Kazuhiko Ikeda, Koki Ueda, Akiko

Shichishima-Nakamura, Emi Ito, Jun-ichi Imai, Yuka Yanagisawa, Reiko Honma, Shinya Watanabe, Satoshi Waguri, Kazuei Ogawa, Yasuchika Takeishi

Autocrine and paracrine interactions by Gas 6 signaling pathways via IL-6 between MM cells and BMSCs

7. 第 78 回 日本血液学会学術集会 (2016.10.13-10.15, 横浜)

Koki Ueda, Kazuhiko Ikeda, Kazuei Ogawa, Yuko Hashimoto, Soji Morishita, Norio Komatsu, Kotaro Shide, Kazuya Shimoda, Atsushi Iwama, Yasuchika Takeishi

The role of oncogene HMGA2 in the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms (MPN)

8. 57th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition (2015.12.5-12.8, Orlando, USA)

Miki Furukawa, Hiroshi Ohkawara, Kazuhiko Ikeda, Emi Ito, Jun-ichi Imai, Yuka Yanagisawa, Reiko Honma, Shinya Watanabe, Satoshi Waguri, Kazuei Ogawa, Yasuchika Takeishi

Autocrine and paracrine regulatory mechanisms of growth arrest-specific Gene 6 contribute to disease progression of multiple myeloma

9. 57th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition (2015.12.5-12.8, Orlando, USA)

Koki Ueda, Kazuhiko Ikeda, Kazuei Ogawa, Akiko Shichishima-Nakamura, Kotaro Shide, Kazuya Shimoda, Yuko Hashimoto, Philip J Mason, Monica Bessler, Yasuchika Takeishi
Expression of HMGA2 collaborates with JAK2V617F to progress myeloproliferative neoplasms

10. 57th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition (2015.12.5-12.8, Orlando, USA)

Kazuhiko Ikeda, Hitoshi Ohto, Kazuo Muroi, Shin-ichiro Fujiwara, Keiji Minagawa, Minami Yamada-Fujiwara, Yoshihiro

Fujimori, Ryuji Tanosaki
Prospective randomized and crossover
comparison of two apheresis machines for
peripheral blood stem and progenitor cell
collection: a multicenter study
11. 第 77 回 日本血液学会学術集会
(2015.10.16-10.18, 金沢)

Kayo Harada-Shirado, Kazuhiko Ikeda,
Kazuei Ogawa, Hiroshi Ohkawara, Yasuchika
Takeishi

Dysregulation of let-7/HMGA2 axis can be
a target of histone deacetylase inhibitor
in MPNs

12. 第 77 回 日本血液学会学術集会
(2015.10.16-10.18, 金沢)

Koki Ueda, Kazuhiko Ikeda, Yumiko Mashimo,
Hiroshi Ohkawara, Hiroshi Takahashi,
Akiko Shichishima-Nakamura, Kayo
Harada-Shirado, Miki Furukawa, Satoshi
Kimura, Hideyoshi Noji, Kazuei Ogawa,
Hitoshi Ohto, Yasuchika Takeishi

Transfusions after engraftment associate
with non-relapse mortality in the setting
of allo-HSCT

13. 第 77 回 日本血液学会学術集会
(2015.10.16-10.18, 金沢)

Miki Furukawa, Hiroshi Ohkawara, Kazuhiko
Ikeda, Emi Ito, Jun-Ichi Imai, Yuka
Yanagisawa, Reiko Honma, Shinya Watanabe,
Satoshi Wagurii, Kazuei Ogawa, Yasuchika
Takeishi

Autocrine and paracrine regulation by Gas
6 contributes to multiple myeloma disease
progression

〔図書〕(計 1 件)

池田和彦. 第 5 章 MF の急性転化と合併症 2.
MF の合併症. 骨髓線維症 (MF) ～分子病態
の解明から新規薬物治療薬の開発まで～.
(小松則夫編). 医薬ジャーナル社, 大阪.
2016. P159-164.

〔産業財産権〕

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田和彦 (IKEDA KAZUHIKO)

福島県立医科大学医学部

輸血・移植免疫学講座 教授

研究者番号 : 90381392

(2) 研究分担者

小川一英 (Ogawa Kazuei)

福島県立医科大学医学部

血液内科学講座 教授

研究者番号 : 40423800

(3) 連携研究者

植田航希 (Ueda Koki)

福島県立医科大学医学部

血液内科学講座 助教

研究者番号 : 80632190