

令和元年6月20日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16277

研究課題名(和文) BCP-ALL新規融合遺伝子OFD1-JAK2の機能解析と治療開発

研究課題名(英文) Functional analysis of novel fusion gene (OFD1-JAK2) found in pediatric BCP-ALL patient

研究代表者

坂本 謙一 (Sakamoto, Kenichi)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・小児がんセンター・フェロー

研究者番号：20782048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：OFD1-JAK2融合遺伝子をクローニングし、Ba/F3細胞へ遺伝子導入を行い、OFD1-JAK2強制発現Ba/F3細胞の作成に成功した。しかしながら、IL-3非依存性増殖を獲得するにはいたらなかった。同時に行った別のJAK2融合遺伝子を発現するBa/F3細胞はIL-3非依存性の増殖能を獲得しており、JAK2関連融合遺伝子のなかで、機能的に差異がある可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児の急性リンパ性白血病(ALL)の中でもPh-like ALLと呼ばれる一群は化学療法抵抗性で、予後が悪いことが知られている。Ph-like ALL患者からはJAK2を含む融合遺伝子が複数同定されており、JAK2阻害剤の効果が期待されている。JAK2関連融合遺伝子は、融合遺伝子のJAK2の相手方遺伝子が多岐にわたり、この融合遺伝子により機能的な差異がある可能性も示唆される。

研究成果の概要(英文)：The OFD1-JAK2 forced expression Ba / F3 cells were successfully generated. However, it has not been possible to acquire IL-3 independent proliferation. The Ba / F3 cells that express another JAK2 fusion gene performed at the same time have acquired IL-3-independent growth ability, suggesting that there may be functional differences among JAK2-related fusion genes.

研究分野：小児血液腫瘍学

キーワード：急性リンパ性白血病 OFD1-JAK2 Ph-like ALL

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児の Ph-like ALL は化学療法抵抗性で、予後不良である。Ph-like ALL 患者からは JAK2 を含む融合遺伝子が複数同定されており、JAK2 阻害剤の効果が期待されるが、JAK2 関連融合遺伝子は、融合遺伝子の JAK2 の相手方遺伝子が多岐にわたり、この融合遺伝子により機能的な差異がある可能性も示唆される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、先行研究で我々が同定した OFD1-JAK2 について 1) 新規融合遺伝子 OFD1-JAK2 の白血病発症機序を in vitro および in vivo で明らかにする事、および 2) OFD1-JAK2 陽性細胞に対する JAK2 阻害剤単剤および既存化学療法薬との併用の有効性を in vitro および in vivo で明らかにする事である。

JAK2 を含む ALL 関連融合遺伝子はこれまで複数報告されているが、ALL の発症にどのように関わるかは十分には検討されておらず、今回新たに同定された OFD1-JAK2 融合蛋白がどのように ALL の発症に関わるかを明らかにする意義は高いと考えられる。また、JAK2 関連融合遺伝子陽性 ALL は小児期から若年成人まで見られ、いずれも、予後不良であり、有効な新規治療法の開発が急務である(NEJM 2014;371:1005-1015)。JAK2 阻害剤の有効性が期待されるが、その効果については、一定した見解を見ない。そこで、JAK2 阻害剤を代表とする分子標的薬の効果について樹立した細胞株を用いて、検討を行い、その有効性に関する基礎的なデータを得る予定である。

近年の網羅的遺伝子解析研究の進歩により、小児 ALL の治療標的となりうる遺伝子異常が多く同定されている。京都府立医科大学小児科は、国内外の研究グループと共同し、本邦の小児 ALL の遺伝子解析研究において中心的な役割を担い、ALL の新規キナーゼ関連融合遺伝子として OFD1-JAK2 を同定した。チロシンキナーゼの再構成を伴う ALL では、チロシンキナーゼ阻害薬が有効な例があることは知られているが、こうした分子標的薬の感受性は個々の融合遺伝子毎に様々であり、機能解析実験による検証が不可欠である。JAK2 関連の融合遺伝子の報告は多いが、機能解析研究は不十分であり、本研究で白血病発症機序を解明し、分子標的薬の感受性を明らかにする。

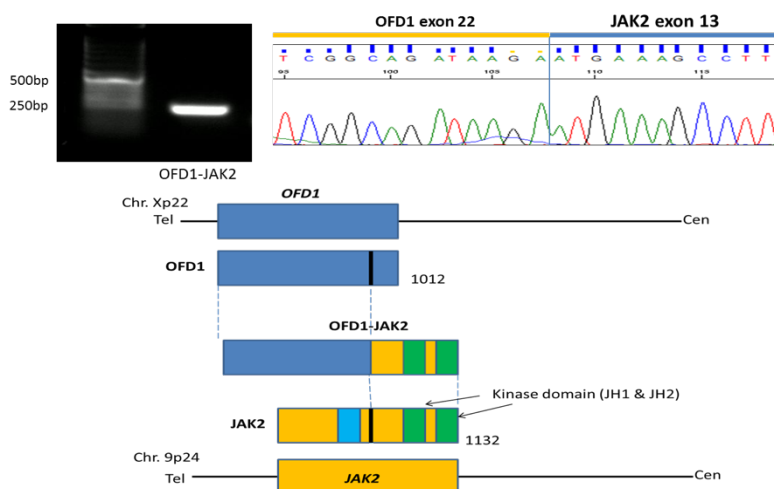
3. 研究の方法

レトロウイルスベクターを用いて、OFD1-JAK2 を Ba/F3 細胞に発現させ、IL-3 非依存性増殖を獲得するか確認する。獲得すれば、JAK2 阻害剤の投与によって、細胞死を特異的に誘導できるか確認する。

4. 研究成果

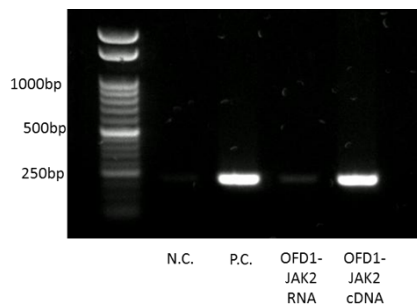
OFD1-JAK2 融合遺伝子(図1)をクローニングし、OFD1-JAK2 強制発現 Ba/F3 細胞の作成に成功した(図2)。しかしながら、IL-3 非依存性増殖を獲得するにはいたらなかった。同時に行った別の JAK2 融合遺伝子を発現する Ba/F3 細胞は IL-3 非依存性の増殖能を獲得しており、JAK2 関連融合遺伝子のなかで、機能的に差異がある可能性が示唆された。

【図1：OFD1-JAK2 融合遺伝子】



OFD1 遺伝子の Exon22 と JAK2 遺伝子の Exon13 が in-frame で融合しており、JAK2 のキナーゼドメイン(JH1,JH2)を保持していた。

【図 2：遺伝子導入後の Ba/F3 細胞における OFD1-JAK2 融合遺伝子発現】



作成した OFD1-JAK2 発現 Ba/F3 細胞の OFD1-JAK2 の発現を RT-PCR で確認した

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 件)

〔学会発表〕 (計 件)

〔図書〕 (計 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

○取得状況 (計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(2) 研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

※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、研究者個人に帰属されます。