

機関番号：17601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20591137

研究課題名（和文） 真性多血症、本態性血小板増多症発症メカニズムの解明

研究課題名（英文） The mechanism of polycythemia vera and essential thrombocythemia

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

研究成果の概要（和文）：JAK2 遺伝子変異という一種類の遺伝子変異により、類縁疾患とはいえ異なる疾患単位と考えられている PV、ET が発症するメカニズムの一つとして、変異 JAK2 発現量の違いが増加する血球系列を規定している可能性（変異 JAK2 の発現量が多いと赤血球系細胞が、少ないと巨核球系細胞、血小板が増加しやすいこと）を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：The expression level of mutant JAK2 would determine the cell lineage to grow, as higher expression of mutant JAK2 would favor erythrocytosis, and low JAK2 expression would favor thrombocytosis in mutant JAK2 transgenic mice.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：血液内科学,血液腫瘍学,

1. 研究開始当初の背景

慢性骨髄増殖性疾患に分類される真性多血症(PV)、本態性血小板増多症(ET)、原発性骨髄線維症の発症機序は長らく不明であった。2005 年になり、サイトカインのシグナル伝達に必須なチロシンキナーゼである JAK2 の変異が、PV のほぼ全例、ET、原発性骨髄線維症の約 50%にみられることが明らかにされた。サイトカイン依存性細胞株に変異 JAK2 を導入すると、STAT5、ERK などの下流のシグナル伝達分子が恒常的に活性化され、細胞はサイトカイン非依存性に自律増殖を行うことと、前記のように高率に JAK2 の遺伝子変異が見出されることから、JAK2 の遺伝子変異は PV、ET、原発性骨髄線維症

の発症と密接に関連していることが想定されていた。

2. 研究の目的

PV の 90%以上、ET の半数に、サイトカインのシグナル伝達に必須な分子である JAK2 の遺伝子変異が認められ、JAK2 の遺伝子変異がこれら「古典的慢性骨髄増殖性疾患」の直接の原因であると想像される。しかし、JAK2 の遺伝子変異という一種類の異常が、表現型が類似している類縁疾患とはいえ異なる疾患単位と考えられている PV、ET を発症させるのかに関しては明らかではなく、それぞれの疾患の発症機序の解明を目指す。

3. 研究の方法

H2K をプロモーターとして造血幹細胞レベルで変異 JAK2 を発現するトランスジェニックマウスは、成長に伴い血球増加が顕著となり、生後 180 日の時点では約 10% のマウスが著明な赤血球の増多をきたし、PV 様の病態になる。約 30% のマウスは血小板が増加し ET 類似となる。残りの 50% のマウスでは、白血球の増加は認めるものの、赤血球、血小板数は正常である。この PV 様マウス、ET 様マウスの差異を生じる原因を、変異 JAK2 発現量、遺伝子発現の観点から解析する。

4. 研究成果

変異 JAK2 発現マウスのうち、約 20% は PV の病態を、約 30% は ET 類似の病態を呈し、併せると 50% 弱のマウスが骨髄増殖性腫瘍を発症した。残りの 50% のマウスでは、白血球の増加は認めるものの、赤血球、血小板数は正常であった。同一遺伝子異常を有するにも関わらず増加する血球の系列が異なる理由を明らかにする目的で、PV マウス、ET マウス、好中球増殖マウスの変異 JAK2 発現量を比較すると、PV マウスでは、ET マウス、好中球増殖マウスと比較し、有意に変異 JAK2 の発現量が増加していた。さらに、全てのマウスにおいて、Hb 値と変異 JAK2 発現量の間には中等度の正の相関が認められた。つまり、JAK2 遺伝子変異という種類の遺伝子変異により、類縁疾患とはいえ異なる疾患単位と考えられている PV、ET が発症するメカニズムの一つとして、変異 JAK2 発現量の違いが増加する血球系列を規定している可能性を明らかにした。

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)

Shimoda HK, Shide K, Kameda T, Matsunaga T, Shimoda K: Tyrosine kinase 2 interacts with the proapoptotic protein Siva-1 and augments its apoptotic functions. *Biochem Biophys Res Commun.* 査読有, 400, pp. 252-257, 2010

Kameda T, Shide K, Shimoda HK, Hidaka T, Kubuki Y, Katayose K, Taniguchi Y, Sekine M, Kamiunntenn A, Maeda K, Nagata K, Matsunaga T, Shimoda K: Absence of gain-of-function JAK1 and JAK3 mutations in adult T cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol*, 査読有, 92, 2010, pp. 320-325

Oku S, Takenaka K, Kuriyama T, Shi

de K, Kumano T, Kikushige Y, Urata S, Yamauchi T, Iwamoto C, Shimoda HK, Miyamoto T, Nagafuji K, Kishimoto J, Shimoda K, Akashi K.: JAK2 V617F uses distinct signalling pathways to induce cell proliferation and neutrophil activation. *Br J Haematol.* 査読有, 150, 2010, pp. 334-344

Furuhata A, Kimura A, Shide K, Shimoda K, Murakami M, Ito H, Gao S, Yoshida K, Tagawa Y, Hagiwara K, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Abe A, Naoe T, Murate T: p27 deregulation by Skp2 overexpression induced by the JAK2V617 mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 査読有, 383, 2010, pp. 411-416

Tanaka R, Owaki T, Kamiya S, Matsunaga T, Shimoda K, Kodama H, Hayashi R, Abe T, Harada YP, Shimonaka M, Yamaji H, Terada H, Fukui F: VLA-5-mediated adhesion to fibronectin accelerates hemin-stimulated erythroid differentiation of K562 cells through induction of VLA-4 expression. *J. Biol. Chem.* 査読有, 284, 2009, pp. 19817-19825.

Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, Makino S, Eto T, Moriuchi Y, Taguchi F, Kamimura T, Tsuda H, Ogawa R, Shimoda K, Yamashita K, Suzuki K, Suzushima H, Tsukazaki K, Higuchi M, Utsunomiya A, Iwahashi M, Imamura Y, Tamura K, Suzumiya J, Yoshida M, Abe Y, Matsumoto T, Okamura T: Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Science*, 査読有, 100, 2010, pp. 1842-1847.

Hidaka T, Shide K, Shimoda H, Kameda T, Toyama K, Katayose K, Kubuki Y, Nagata K, Takenaka K, Akashi K, Okamura T, Niho Y, Mizoguchi H, Omine M, Ozawa K, Harada M, Shimoda K: The impact of cytogenetic abnormalities on the prognosis of primary myelofibrosis: a prospective survey of 202 cases in Japan. *Eur J Haematol.* 査読有, 83, 2009,

pp.328-333.

Shide K, ShimodaHK, Kumano T, Karube K, KamedaT, Takenaka K, Abe H, Oku S, Katayose K K, Kusumoto K, Hasuike S, Tahara Y, Nagata K, Matsuda T, Ohshima K, Hrada M, Shimoda K: Development of ET, primary myelofibrosis, and PV in mice expressing JAK2 V617F. Leukemia, 査読有, 22, 2008, pp.87-89.

Kodama M, UtoH, Numata M, Hori T, Murayama T, Sasaki F, Tsubouchi N, IdoA, Shimoda K, Tsubouchi H. Endoscopic characterization of the small bowel in patients with portal hypertension evaluated by double balloon endoscopy. J. Gastroenterol. 査読有, 43, 2008, pp.589-596.

Nakamura R, Shibata K, Yamada H, Shimoda K, Nakayama K, Yoshikai Y. Tyk2-signaling plays an important role in host defense against Escherichia coli through IL-23-induced IL-17 production by gammadelta T cells. J. Immunol. 査読有, 181, 2008, pp.2071-2075.

[学会発表](計6件)

Shide K, Matsunaga T, Takenaka K, Hidaka T, Shimoda H, Kameda T, Katayose K, Kubuki Y, Akashi K, Okamura T, Niho Y, Mizoguchi H, Omine M, Ozawa K, Harada M, Shimoda K. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in primary myelofibrosis: prospective survey in Japan. 第72回日本血液学会学術集会, 2010年9月26日, 神奈川県横浜市

Oku S, Shimoda K, Katsuto T, Kumano T, Kuriyama T, Urata S, Yamauchi T, Shide K, Shimoda H, Miyamoto T, Shimoda K, Akashi K. Elevated neutrophil alkaline phosphatase scores induced by Jak2 V617F mutation via Stat3, 第71回日本血液学会学術集会, 2009年10月24日, 京都府京都市

幣光太郎, 亀田拓郎, Markobtsov Vadim, 下田晴子, 下田和哉, 他: 新規JAK2 阻害剤 R723 は、骨髄増殖疾患モデルマウスの病態を改善する第71回日本血液学会学術集会, 2009年10月24日, 京都府京都市

亀田拓郎, 幣光太郎, 下田晴子, 日高智徳、

下田和哉, 他: 成人T細胞性白血病/リンパ腫におけるJAK1 遺伝子変異の検討第71回日本血液学会学術集会, 2009年10月24日, 京都府京都市

Shimoda K. The animal model for myelofibrosis, The 32nd World Congress of the International Society of Hematology, 2008年10月23日, Thailand

幣光太郎, 下田晴子, 加留部謙之輔, 熊野孝, 亀田拓郎, 下田和哉, 他: JAK2 V617F 発現マウスは真性多血症、本態性血小板増多症、原発性骨髄線維症を発症する第70日本血液学会総会, 2008年10月11日, 京都府京都市

[図書](計15件)

下田和哉: 医学書院、今日の治療指針 2011年版 慢性リンパ性白血病 chronic lymphocytic leukemia (CLL) 2011年, pp.598-599

下田晴子, 下田和哉: 医薬ジャーナル社、WHO血液腫瘍分類 ~WHO分類 2008 をうまく活用するために ~骨髄増殖性腫瘍 7. 肥満細胞症 2010年, pp.65-73

幣光太郎, 下田和哉: 医薬ジャーナル社、WHO血液腫瘍分類 ~WHO分類 2008 をうまく活用するために ~骨髄増殖性腫瘍 4. 原発性骨髄線維症 Primary myelofibrosis 2010年, pp.54-58

久富木庸子, 下田和哉: 医薬ジャーナル社、WHO血液腫瘍分類 ~WHO分類 2008 をうまく活用するために ~骨髄増殖性腫瘍 4. 骨髄増殖性腫瘍、分類不能型 Myeloproliferative neoplasia, unclassifiable 2010年, pp.74-75

下田和哉: 医学書院、今日の診断指針 原発性骨髄線維症 2010年, pp.1115-1117

松永卓也, 下田和哉: 南江堂、血液疾患最新の治療 2011-2013 骨髄増殖性腫瘍、2010年, pp.159-162

松永卓也, 下田和哉: 中外医学社、造血器腫瘍治療 これは困ったぞ、どうしよう! 52歳の骨髄線維症 . 移植, 摘脾, 治療方針は?, 2010年, pp.118-121

幣光太郎, 下田和哉: 株医薬ジャーナル社、ガイドラインパースペクティブ 造血幹細胞移植骨髄増殖性疾患、2009年, pp.205-212

亀田拓郎、下田和哉：文光堂、臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス 骨髄増殖性疾患における JAK2 遺伝子変異解析の臨床的意義は？ 2009 年、pp.49 - 52

下田和哉：中山書店、内科学書 骨髄線維症 2009 年、pp.171 - 173

下田和哉、原田実根：医薬ジャーナル社、血液疾患診療ハンドブック - 診療の手引きと臨床データ集改訂版原発性骨髄線維症 2009 年、pp.346 - 355

下田和哉：(株)南江堂、新臨床腫瘍学(改訂第2版) がん薬物療法専門医のために慢性骨髄性白血病・骨髄増殖性腫瘍 2009 年、pp.695 - 702

日高智徳、下田和哉：中外医学社、血液診療エキスパート 白血病慢性骨髄増殖性疾患(真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症)の病態と治療、2009 年 pp.133 - 142

下田和哉：医学書院、今日の治療指針 2008 年版 真性多血症、本態性血小板血症、慢性特発性骨髄線維症、2008 年、pp.496-498

幣光太郎、下田和哉：中外医学社、Annual Review 血液 2008 真性多血症における新たな JAK2 の遺伝子変異、2008 年、pp.42 - 49

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

幣 光太郎 (SHIDE KOTARO)
宮崎大学・医学部・研究員
研究者番号：20468028

(3) 連携研究者

研究者番号：