

[課程-2]

審査の結果の要旨

木住野貴子

本研究は骨髄増殖性腫瘍(MPN)で同定されている JAK2 V617F 遺伝子変異と p53 不活化の協調による白血病移行の機序を明らかにするため、主にマウス骨髄細胞に Jak2 V617F 変異を過剰発現する系を用いて病態およびその分子メカニズムの解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. p53 ノックアウトマウス(p53<sup>-/-</sup>)の骨髄細胞に Jak2 V617F 変異を過剰発現させ、骨髄移植を行ったところ真性多血症(PV)発症後赤白血病(erythroleukemia)を発症することを明らかにした。更に Jak2 V617F/p53<sup>-/-</sup>マウスでは肝脾腫、肺出血を認め、骨髄細胞、脾臓細胞では異形成を含む赤芽球が多数を占めていることを明らかにした。得られた白血病細胞は継代骨髄移植可能であり、赤芽球系細胞が一次移植群と比べ有意に増加することを見いだした。
2. Jak2 V617F/p53<sup>-/-</sup>白血病細胞は主に赤芽球系の CD71 陽性細胞、骨髄系の Mac-1 陽性細胞、CD71 陰性 Mac-1 陰性 (両陰性) の細胞の三分画が存在するが、CD71 陽性細胞および両陰性の中でも lineage 陰性 c-kit 陽性 Sca-1 陽性 (KSL)細胞が白血病始原細胞であることを明らかにした。
3. Jak2 V617F/p53<sup>-/-</sup>白血病細胞にマウス TP53、ヒト TP53、TP53 G135A、空ベクターを導入し、コロニー形成能を調べたところマウス TP53、ヒト TP53 を導入した群でコロニー数が減少することを見いだした。また、Jak2 V617F/p53<sup>-/-</sup>白血病細胞にマウス TP53 または空ベクターを導入し二次骨髄移植を行うと、空ベクターを導入した群では移植後 40 日程度でおおよそ半数が死亡するのに対し、p53 を導入した群は全移植マウスが生存していることから、p53 は Jak2 V617F/p53<sup>-/-</sup>白血病の維持に寄与していることを明らかにした。
4. Jak2 V617F/p53<sup>-/-</sup>白血病細胞に Jak 阻害薬である INCB18424 (Ruxolitinib)を in vitro で附加し培養したところ、CD71 陽性細胞は KSL 細胞と比較して INCB18424 に対する感受性が高いことを示した。

以上本論文では Jak2 V617F 変異陽性 MPN が p53 不活化によって白血病に移行することをマウスモデルで示し、CD71 陽性細胞および KSL 細胞が白血病始原細胞であることを明らかにし

た。本研究は MPN において p53 不活化による白血病発症の機序の解明に重要な貢献をなす研究と考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。