

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2387 号

Identification of AIM2 as a downstream target of JAK2V617F

(JAK2V617F の下流標的因子 AIM2 の同定)

Liew Ei Leen (りゅう いりーん)

博士 (医学)

論文内容の要旨

機能獲得型変異 JAK2V617F は、フィラデルフィア染色体陰性骨髄増殖性腫瘍 (MPN) に分類される真性多血症 (PV) 患者の約 95%、本態性血小板血症 (ET) 及び原発性骨髄線維症 (PMF) 患者の約 50%において見出される。JAK2V617F による細胞腫瘍化のメカニズムは、これまで適切なヒト細胞株が存在しないため、主に *in vivo* 及び *in vitro* のマウスモデルを用いて研究されてきた。そこで、JAK2V617F の細胞腫瘍化の分子メカニズムの解析に資するヒト細胞株を用いたアッセイ系の構築を行った。エリスロポエチンやトロンボポエチンに反応し、赤血球や巨核球に分化する多能性血球細胞株 UT-7/GM を使用し、JAK2V617F の発現をテトラサイクリンにより誘導可能な細胞株 D9 を確立した。次に、この細胞株において、JAK2V617F 発現を誘導し、細胞増殖、JAK2 及び JAK2 下流シグナル分子である STAT タンパク質 (STAT1、3、5) の活性化状態、赤血球分化を評価した。その結果、JAK2V617F を誘導すると、増殖に必要な顆粒球単球コロニー刺激因子 (GM-CSF) に非依存性の細胞増殖能の獲得、サイトカイン非依存性の STAT の活性化、エリスロポエチン非依存性の赤血球への分化が生じることを見出した。また、JAK2V617F の発現に誘導される赤血球分化が、GM-CSF により抑制されることを見出した。これは、GM-CSF 経路が JAK2V617F によって誘発される赤血球分化に拮抗することを示している。次に、JAK2V617F 発現により引き起こされるこれらの事象が、どのような転写カスケードにより制御されているかを明らかにするために、発現マイクロアレイ解析を行った。その結果、JAK2V617F が、インフラマソーム活性化に関与する AIM2、IL1B 及び CASP1 遺伝子の発現を誘導することが明らかになった。JAK2V617F によるインフラマソームの活性化は、マウスモデルにおいて骨髄線維症の発症に IL1B が関与するという最近の報告とよく合致する。これらの結果は、D9 細胞株が、JAK2V617F の下流シグナル伝達経路の解明を可能にする貴重なヒト細胞株モデルであることを示している。