

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、テトラサイクリン誘導性 JAK2V617F 発現の新規ヒト細胞株 (D9) を樹立し、JAK2V617F 変異による細胞腫瘍化機序の解明を行った。JAK2V617F 発現誘導に伴い、D9 細胞が真性多血症 (PV) におけるサイトカイン非依存性の細胞増殖及びエリスロポエチン非依存性赤血球分化という二つの重要な特徴を再現した。これは、JAK2V617F 発現誘導により、JAK2 及び STAT1, 3, 5 のリン酸化の亢進及びエリスロポエチン非依存性赤血球分化によって証明された。さらに、JAK2V617F の下流エフェクター因子を同定するため、発現マイクロアレイ解析を行い、インフラマソーム活性化に関与する DNA センシング経路に関与する遺伝子群に強い相関が見られた。インフラマソーム活性化に関与する遺伝子、AIM2、CASP1、IL1B 等が強く誘導された。インフラマソーム経路の中心的な役割を果たすと考えられる転写因子 AIM2 の発現が強く上昇されたことより、AIM2 は JAK2V617F の重要な下流エフェクターであることが示唆された。

JAK2V617F による腫瘍化機序を解明するため、種々のマウスモデルが使われているが、適切なヒト細胞株が欠如しているため、腫瘍化機序には不明な点が残されている。したがって、D9 を、誘導性 JAK2V617F 発現を有する新規ヒト細胞株基礎モデルとして、腫瘍形成機序を解明することは有益である。D9 の親細胞株である多能性血球細胞株 UT-7/GM は JAK2V617F の効果により細胞増殖だけでなく細胞分化の評価も可能とした。D9 が PV 患者の二つの重要な特徴を再現することから PV と JAK2V617F の関連を解明するのに適切な *in vitro* モデルである。JAK2V617F 変異は、PV、本能性血小板血症及び原発性骨髄線維症といった異なる病型を引き起こす。これは D9 における JAK2V617F 下流の転写ネットワークの解析が PV のみならず、骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の他の病態の解明にも有用であることを示唆している。本研究による MPN の病態の理解と JAK2V617F エフェクターの同定は、新規治療の開発に意義があるものと考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。