

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2503 号

Clinical role and biological function of CREB3L1 in Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms

フィラデルフィア染色体陰性の骨髄増殖性腫瘍における CREB3L1 発現の臨床的意義と機能解析

De Marchi Federico (で まるき ふえでりこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

CREB3L1 は小胞体に局在し、小胞体ストレス応答 (unfolded protein response: UPR) に関連する転写因子としてはたらくタンパク質である。近年、我々は、網羅的遺伝子発現比較解析を通じて、骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms: MPN) 患者の血小板で、CREB3L1 mRNA が過剰発現していることを明らかにし、MPN の新規診断マーカーとしての可能性を示唆した。しかしながら、CREB3L1 mRNA 発現の臨床的意義や、MPN 患者の血小板で過剰発現している理由については明らかとなっていない。本研究では、CREB3L1 mRNA の過剰発現が血小板以外の血球では見られないこと、MPN のサブタイプである真性赤血球増加症 (PV) と本態性血小板血症 (ET) における CREB3L1 mRNA の発現量が、線維症への移行をはじめとする、疾患の増悪に相関することを明らかにした。さらに、CREB3L1 以外の UPR 関連遺伝子の発現が、ET と PV 患者由来血小板で健常人と比較して有意に減少していることを突き止めた。この減少量は、MPN のドライバー変異の中でも JAK2V617F 変異陽性の症例において特に顕著であった。一方、細胞株に CREB3L1 を外因性に導入したモデル細胞では、細胞の増殖、UPR 関連遺伝子の発現量、薬剤への感受性に差は見られなかった。これら一連の結果は、血小板における CREB3L1 mRNA 発現量の測定が MPN の増悪を示すマーカーとなりうること、MPN のドライバー変異と CREB3L1 mRNA の発現、および、UPR 関連遺伝子発現の抑制に何らかの関連性があり、これらを繋ぐ未知の機構が存在する可能性を示唆するものと考えられる。