

学 位 論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第 55 号	氏 名	山 路 卓 巳
<p>[論文題名]</p> <p>Loss of tyrosine kinase 2 does not affect the severity of <i>JAK2V617F</i>-induced murine myeloproliferative neoplasm.</p> <p>TYK2 の欠損は <i>JAK2V617F</i> 変異により発症するマウス骨髄増殖性腫瘍の病態に影響を与えない。</p> <p>Anticancer research, accepted</p> <p>[要 旨]</p> <p>【背景】骨髄増殖性腫瘍(Myeloproliferative neoplasms:MPN)では、造血幹細胞に生じた <i>JAK2V617F</i> 変異に代表されるシグナル伝達分子の変異により、骨髄系細胞がクローナルに増殖する。末梢血における血球増多の一方で、骨髄は増殖した巨核球が産生する TGFβ などのサイトカインにより線維化し骨髄不全となり、肝臓や脾臓が腫大して著明な髄外造血を呈する。現在、活性化したチロシンキナーゼ JAK2 を標的とした複数の JAK2 阻害薬が臨床で用いられ、血球増多の抑制、髄外造血の抑制による肝脾腫の改善効果が得られている。一方で JAK2 阻害薬の治療効果は数か月でプラトーに達し、腫瘍クローンも減少しない。この JAK2 阻害薬抵抗性誘導のメカニズムとして、JAK2 が阻害薬存在下で、同じ JAK キナーゼファミリーに属する TYK2 や JAK1 とヘテロダイマーを形成し間接的に下流のシグナルを亢進することが <i>in vitro</i> の実験で示された (Koppikar et al Nature 2012)。しかし、JAK1 は生存に必須のチロシンキナーゼであり、<i>Jak1KO</i> マウスはリンパ系組織の発生を欠き胎生期に死亡する。<i>Tyk2KO</i> マウスは明らかな免疫不全を呈さず長期に生存する。このため、JAK2 阻害薬抵抗性を解除するために TYK2 が安全面において優れた治療標的となり得ることが期待される。</p> <p>【目的】筆者らは、TYK2 が変異 JAK2 と協調して MPN の病態を促進しているかどうか、TYK2 の存在が <i>in vitro</i> の既報論文から推定される通り JAK2 阻害薬による MPN の治療効果に影響を与えるか、について MPN モデルマウスを用いて <i>in vivo</i> で検討した。</p> <p>【方法】以前筆者らが作成した H2Kb プロモータの下流に <i>Jak2V617F</i> 変異を発現するトランスジェニックマウス(<i>Jak2VF</i> マウス)は、著明な血球増多と骨髄線維化、肝脾腫を呈し、ヒト MPN と酷似した疾患を発症する(Shide et al Leukemia 2008)。<i>Jak2VF</i> マウスと <i>Tyk2</i> 欠損(<i>Tyk2KO</i>)マウスを交配し、<i>Jak2VF/Tyk2KO</i> マウスを作成した。<i>Jak2VF</i> マウスと <i>Jak2VF/Tyk2KO</i> マウスを比較し <i>Tyk2</i> 欠損が <i>Jak2</i> 変異に誘導され</p>			

る MPN 病態に与える影響を検討した。また、この 2 種類のマウスに vehicle 又は JAK2 阻害薬を投与し治療効果を比較検討した。

【結果】 *Jak2VF* マウスと *Jak2VF/Tyk2KO* マウスは共に野生型マウスと比較し、白血球著増、骨髓の線維化と肝脾重量の増加を呈し、MPN を発症した。一方で *JAK2VF* マウスと *Jak2VF/Tyk2KO* マウスの比較では、末梢血血球数、肝臓・脾臓重量、生存期間に差を認めなかった。JAK2 阻害薬の投与により、*Jak2VF* マウスと *Jak2VF/Tyk2KO* マウスでは白血球増多が有意に抑制され、肝臓・脾臓重量は減少し、肝臓・脾臓・肺への骨髓細胞浸潤は軽減したが、これらのマウスで治療効果に差は認めなかった。

【考察】 *Jak2VF* マウスと *Jak2VF/Tyk2KO* マウスとの比較において、発症する MPN の重症度に差がないことから、TYK2 は MPN の病態に促進的な役割を果たしていないことが明らかとなった。また、予想に反して、JAK2 阻害薬による治療効果にも両マウスに差を認めなかった。その理由として、JAK2 阻害薬耐性において TYK2 は補助的な役割を果たしており、TYK2 と同様に変異 JAK2 とヘテロダイマーを形成する JAK1 が主な役割を果たしている可能性を考えている。今後は JAK1 または JAK1+TYK2 を標的分子とした治療モデルを作成し、この仮説を検証していく予定である。JAK1 を標的分子とする場合は、免疫不全のリスクは大きな課題となるであろう。

【結論】本研究は、TYK2 が MPN における JAK2 阻害薬治療において、「効果の増強や耐性の解除」を期待できる新たな治療標的にはならないことを生体レベルで明らかにした。この知見は今後の MPN の分子標的治療開発の方向性に影響を与える重要な成果である。

備考 論文要旨は、和文にあつては 2,000 字程度、英文にあつては 1,200 語程度とする。