



Clonal hematopoiesis with JAK2V617F promotes pulmonary hypertension with ALK1 upregulation in lung neutrophils

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 君島, 勇輔 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000387

論文内容要旨

しめい 氏名	きみしま ゆうすけ 君島 勇輔
学位論文題名	Clonal hematopoiesis with JAK2V617F promotes pulmonary hypertension with ALK1 upregulation in lung neutrophils (JAK2V617F 変異クローン性造血は肺好中球 ALK1 を介して肺高血圧症を増悪させる)
<p>背景 ; 骨髄増殖性疾患などの血液疾患に伴う肺高血圧症は、詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症として挙げられており、予後不良とされる。JAK2V617F(以下 JAK2VF)変異は、骨髄増殖性疾患のドライバー遺伝子変異として認められる。近年、血液疾患を有さない一般健常人においても、造血器腫瘍と関連する遺伝子変異が末梢血液中出现するクローン性造血の存在が明らかになってきたが、JAK2VF はクローン性造血で認める遺伝子変異の一つとしても報告された。しかしながら、JAK2VF によるクローン性造血が肺高血圧症に影響する意義は未解明である。</p> <p>目的 ; 血液細胞の JAK2VF が肺高血圧に与える意義を明らかにする。</p> <p>方法と結果; JAK2VF 変異を恒常的に発現させたトランスジェニックマウス(JAK2VF マウス)では、末梢血液中の白血球数および血小板数は野生型マウス (WT マウス) と比較して有意に多く、骨髄増殖性疾患の表現型を呈していた。2 週間の持続的低酸素負荷による肺高血圧症を誘導したところ、JAK2VF マウスは WT マウスと比較して、右室圧が有意に増加し、末梢肺動脈の中膜肥厚と筋性化の増悪及び、肺動脈リモデリングの増悪を認めた。JAK2VF マウスでは、肺動脈周囲の好中球浸潤の増加を認めた。次に、JAK2VF マウスをドナーとする骨髄移植により、クローン性造血のマウスモデルを作成した。JAK2VF 骨髄移植レシピエントマウス (JAK2VF レシピエント) は、末梢血液中の血球数の増加を認めず、野生型マウスの骨髄を移植したレシピエントマウス (WT レシピエント) と差を認めなかった。3 週間の持続的低酸素負荷後、JAK2VF レシピエントは、WT レシピエントと比較して、右室圧の有意な増加と、肺動脈リモデリングの増悪を認めた。JAK2VF レシピエントは、肺組織において、好中球の浸潤の有意な増加を認め、好中球エラスターゼ活性などの有意な増加を認めた。そこで、JAK2VF マウスの骨髄の造血幹細胞、骨髄性細胞、末梢血好中球、肺好中球を単離し、RNA シークエンスにより、造血幹細胞から肺好中球への分化過程での遺伝子プロファイルを解析した。興味深いことに、JAK2VF により、造血幹細胞から肺好中球へと分化するに従って、ACVRL1 (ALK1) 遺伝子発現が進行性に増加していることが明らかになった。JAK2VF は STAT3 をリン酸化させるが、in silico による解析では ACVRL1 のプロモーター領域に STAT3 結合部位が示された。JAK2VF ノックイン細胞では野</p>	

生型細胞と比較して、ACVRL1 プロモーター活性が有意に増加しており、ACVRL1 発現は JAK2-STAT3 による転写調節により制御されていることが示唆された。ALK1 の阻害により JAK2VF マウスの肺高血圧症の増悪が改善されるか検討したところ、ALK1 阻害薬の投与により、JAK2VF マウスで増悪した右室圧上昇は完全に抑制され、肺動脈リモデリングも改善していた。ヒトにおける検討では、JAK2VF 変異クローン性造血を有する割合は、健常人 (n=0/83, 0%) より肺高血圧症患者 (n=5/70, 7.1%) で有意に高頻度に確認された。

結語 ; JAK2VF クローン性造血は、ALK1 を介して肺動脈リモデリングと肺高血圧症を増悪させることが示唆された。

学位論文審査結果報告書

令和 4 年 2 月 21 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

きみしま ゆうすけ

氏 名 君島 勇輔
所 属 医学部 循環器内科学講座

学位論文題名

Clonal hematopoiesis with JAK2V617F promotes pulmonary hypertension with ALK1 upregulation in lung neutrophils (JAK2V617F 変異クローナル造血は肺好中球 ALK1 を介して肺高血圧を増悪させる)

肺高血圧症が骨髄増殖性疾患などの血液疾患に伴って生じることは知られているが、その詳細は不明であった。本研究では、骨髄増殖性疾患のドライバー遺伝子変異 JAK2V617F に着目して、肺高血圧症発症に及ぼすクローン性造血の意義を解明した。

本研究ではまず、JAK2V617F トランスジェニックマウスや JAK2V617F 骨髄移植レシピエントマウスを用いて、JAK2V617F が肺高血圧症発症に関与することを明らかにした。また JAK2V617F 肺好中球における JAK2/STAT3/ALK1 活性がその病態に関与することを示した。さらにヒト検体を用いた検討により、JAK2V617F 変異クローン性造血を有する割合が、健常人に比べ肺高血圧症患者において優位に高いことを見出した。

令和 4 年 2 月 1 日に開催された学位論文審査会で、このような研究成果が報告された。主査及び副査からは、次ページ以下のコメント・質問があり、申請者は論理的かつ適切に回答した。本研究は高い新規性と重要性を有することから、本論文は本学医学博士に充分値するものと判断する。

論文審査委員 主査 千葉 英樹
副査 柴田 陽光
副査 本間 美和子