

# Calreticulin mutation does not contribute to disease progression in essential thrombocythemia by inhibiting phagocytosis

大徳, 真也

<https://doi.org/10.15017/1789431>

---

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	大徳 真也			
論文名	Calreticulin mutation does not contribute to disease progression in essential thrombocythemia by inhibiting phagocytosis			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	北園 孝成
	副査	九州大学	教授	新井 文用
	副査	九州大学	教授	大賀 正一

### 論文審査の結果の要旨

骨髄増殖性腫瘍は、成熟血球の増加を特徴とする慢性に経過する造血器悪性腫瘍である。骨髄増殖性腫瘍の中で、代表的な真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症に共通に認められるドライバー遺伝子変異として、最も頻度の高いものが JAK2 変異である。JAK2 変異以外の遺伝子変異は長らく不明であったが、近年、次世代シーケンサーにより JAK2 変異をもたない本態性血小板血症、原発性骨髄線維症において約半数の患者が CALR 変異を有していることが見出された。CALR 変異は JAK2 変異と同様に JAK-STAT 経路の活性化を介して病態を形成していることが分かってきている。しかし、JAK2 変異症例と CALR 変異症例において臨床像が異なり、JAK2 変異と CALR 変異では、病態形成に対しての寄与が異なる可能性がある。CALR は主に細胞内においてシャペロン蛋白として機能している。しかし一部は細胞表面に分布しており、貪食細胞表面の LRP1 を介して貪食を誘導する“eat me シグナル”を導入する事が知られている。そこで申請者は、CALR 変異を有する本態性血小板血症の病態形成において、CALR 変異が細胞表面の CALR 発現を変化させ、貪食を阻害することで細胞増殖に寄与しているのではないかという仮説を立てた。

まず、CALR 変異症例、JAK2 変異症例、健常人の骨髄における造血幹細胞、造血前駆細胞及び末梢血における成熟血球の表面の CALR 発現を比較したが、その発現に差は認めなかった。次に、CALR 変異症例、JAK2 変異症例、健常人の造血幹細胞、造血前駆細胞、成熟血球を用いてマクロファージによる貪食実験を行い、貪食感受性を比較したが、やはり差を認めなかった。これらの結果から、CALR 変異は細胞表面の CALR 発現や貪食感受性には影響しないことが分かった。最後に、CALR 変異症例、JAK2 変異症例における JAK-STAT 経路の活性化を造血幹細胞、造血前駆細胞レベルで比較した。CALR 変異症例において、JAK2 変異症例と同様の STAT1、STAT5 の活性化パターンを認め、CALR 変異は JAK2 変異と同様の JAK-STAT 経路の活性化を呈する事が示された。

以上の結果から、CALR 変異はマクロファージによる貪食制御機構には影響を与えておらず、JAK2 変異と同様に JAK-STAT 経路を活性化させることで病態を形成していることが示された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。