

29W-pm13S

Ezh2 機能欠損型変異は JAK2V617F 陽性原発性骨髄線維症の病態を加速させる
○富岡 貴久^{1,2}, 指田 吾郎², 山口 直人¹, 岩間 厚志²(¹千葉大院薬・分子細胞生物学,
²千葉大院医・細胞分子医学)

【目的】

ポリコーム群複合体の構成因子である *Ezh2* はヒストン H3K27 のトリメチル化酵素として機能している。この *Ezh2* の機能欠損型変異が原発性骨髄線維症 (PMF) を含む骨髄増殖性疾患や骨髄異形成症候群の患者で報告されており、*Ezh2* が癌抑制遺伝子として機能することが示唆されている。また、*JAK2* の恒常活性型変異 (*JAK2V617F*) は PMF 患者の約 50% に認めるが、PMF 発症に関する詳細な分子病態は未だ明らかになっていない。本研究では、*Ezh2* 機能喪失がどのように *JAK2V617F* の PMF の発症過程に関与するのかを明らかにする。

【方法と結果】

Ezh2 欠損マウス、*JAK2V617F* マウス及び *Ezh2* 欠損 *JAK2V617F* 複合変異型マウスの全骨髄細胞を致死量放射線照射したレシピエントマウスに移植した。12 ヶ月の観察期間内において、*Ezh2* 欠損 *JAK2V617F* 複合変異型マウスは *JAK2V617F* マウスより有意に生存が短縮した。血液学的解析にて、*Ezh2* 欠損 *JAK2V617F* 複合変異型マウスで重度の貧血を認め、骨髄における造血幹・前駆細胞数の著しい減少と赤芽球の分化障害を認めた。また、骨髄及び脾臓の線維化を生じた。以上、*JAK2V617F* マウスは 10 ヶ月以上の長期間を要して骨髄線維症を発症するが、*Ezh2* 欠損 *JAK2V617F* 複合変異型マウスではより早期に骨髄線維症を発症した。

【考察】

Ezh2 欠損 *JAK2V617F* 複合変異型マウスは造血障害を伴う致死的な線維化をきたし、*Ezh2* は *JAK2V617F* 変異による骨髄線維症の癌抑制遺伝子として機能している。