

## 研究助成 2021 –がん領域–

# 研究成果報告書（最終） <概要>

<b>所 属</b>	福島県立医科大学 輸血・移植免疫学講座
<b>氏 名</b>	植田 航希
<b>研究テーマ</b>	細胞間相互作用に着目した前白血病から急性白血病への進展予防法の開発

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
(図表、写真などの貼付を含む)

### 研究目的

急性骨髄性白血病(AML)を発症する患者は、発症の数～数十年前から造血細胞に AML で高頻度に認められる遺伝子変異を持っている前白血病の状態にある。前白血病から AML へ進行する際のクローン構造として、① **一種類の前白血病クローンに複数の遺伝子変異が重なることで白血病クローンに進化する場合**と、② **異なる遺伝子変異を有する複数の前白血病クローンが共存する状態から、一つのクローンが選択されて白血病クローンへ進化する場合**がある。いずれの場合でも、同一の遺伝子変異をもつ前白血病クローンは転写状態の違いに代表される non-genetic な差異を有し、いくつかのサブクローンに枝分かれする。

こうした変異によらない転写状態の違いを生み出す原因として我々は、前白血病期に複数のクローン/サブクローンが細胞間相互作用を介して他のクローンの形質転換を支持するようなシグナルを伝えている、という仮説を立てた。この仮説を検証し、そのような相互作用を治療標的とすることを目的として研究を進めてきた。

### 研究手法

我々は上記①②を再現するマウスモデル、すなわち、複数の遺伝子変異を重複して持つか、異なる遺伝子変異を有する複数のクローンを同一個体に持ち、比較的長い前白血病期を経て AML を発症するモデルを確立した。これらのマウスの前白血病クローン/サブクローンを前白血病期から AML 発症まで経時的に追跡し、どのようなサブクローンが白血病幹細胞へ進化するのか、特に転写状態などの non-genetic な因子に注目して解析する。

### 研究成果

約 1 年の前白血病期を経て AML を発症する 2 つのマウスモデルを樹立し、解析中である。

#### ① 一種類の前白血病クローンに遺伝子変異が複数生じ AML 発症に至るモデル

血球増多をきたす前白血病である骨髄増殖性腫瘍(MPN)では *CALR* 変異がドライバー変異として 2 番目に多く認める。また、MPN から AML への進行症例で多く認められる代表的な付加的遺伝子異常は *EZH2* の機能喪失型変異や *ASXL1* 変異などが知られている。我々が樹立した *CALR* 変異を持つマウス(*Calr*<sup>10d/WT</sup>)と、*Ezh2* の conditional knockout マウスを交配した。*Calr*<sup>10d/WT</sup> マウスが野生型と同程度(2 年以上)生存するのに対して、*Calr*<sup>10d/WT</sup>;*Ezh2*<sup>-/-</sup> マウスは生後 12-18 ヶ月の期間に約半数が突然 AML を発症した。残りの半数も同時期に骨髄線維症を中心とする重症 MPN にて死亡した。1 年におよぶ潜伏期間や、AML 発症が突然であることも考えると、*Calr*<sup>10d/WT</sup>;*Ezh2*<sup>-/-</sup> だけでは AML 発症には不十分で、付加的な異常獲得(genetic/non-genetic)が関与しており、AML への形質転換を惹起するような異常を獲得した場合だけ発症に至ることを示唆している。この付加的な異常がどのようなものであるかについて、造血幹細胞分画のゲノムシーケンスとトランスクリプトーム解析を行い、検出を試みている。

#### ② 異なる遺伝子変異を有する複数の前白血病クローンが共存する状態から AML を発症するモデル

MPN で最も多く認めるドライバー変異である *JAK2* 変異を持つマウスの骨髄と、クローン性造血を始めとする前白血病期や AML で多く変異を認める *ASXL* や *TET2* の変異を持つマウスの骨髄を、野生型レシピエントに同時に移植するマウスモデルを確立した。これらのマウスは長い潜伏期の後に AML を発症するが、白血病幹細胞に進化する造血幹細胞が前白血病期にどのような挙動を示すかについて、細胞バーコードを用いた単細胞解析の実験系の樹立を試みている。

研究助成 2021 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	福島県立医科大学 輸血・移植免疫学講座
氏	名	植田 航希

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	<b>Koki Ueda</b> ; Murine double minute X plays a central role in leukemic transformation and may be a promising target for leukemia prevention strategies; <i>Experimental Hematology</i> 122: 10-18, 2023 (Review) 査読あり
2	Kazuhiko Ikeda, <b>Koki Ueda</b> ; Gaining MOMENTUM against anemic myelofibrosis; <i>The Lancet</i> 401: 248-249, 2023 (comment) 査読なし
3	Takahiro Sano, <b>Koki Ueda</b> , Keiji Minakawa, Tsutomu Mori, Yuko Hashimoto, Haruhiko Koseki, Yasuchika Takeishi, Kazuhiko Ikeda, Takayuki Ikezoe; Impaired Repopulating Ability of Uhrf2 <sup>-/-</sup> Hematopoietic Progenitor Cells in Mice; <i>Genes</i> , 14(8):1531,2023 査読あり
4	Keiji Minakawa, Satoshi Ono, Mao Watanabe, Yuka Sato, Saki Suzuki, Shou Odawara, Kinuyo Kawabata, <b>Koki Ueda</b> , Kenneth E. Nollet, Hideki Sano, Takayuki Ikezoe, Atsushi Kikuta, Kazuhiko Ikeda; Evaluation of a quantitative PCR-based method for chimerism analysis of Japanese donor/recipient pairs; <i>Scientific Reports</i> , 12:21328, 2022 査読あり
5	Kazuhiko Ikeda, Keiji Minakawa, Kenichi Yamahara, Minami Yamada-Fujiwara, Yoshiki Okuyama, Shin-ichiro Fujiwara, Rie Yamazaki, Heiwa Kanamori, Tohru Iseki, Tokiko Nagamura-Inoue, Kazuaki Kameda, Kazuhiro Nagai, Nobuharu Fujii, Takashi Ashida, Asao Hirose, Tsutomu Takahashi, Hitoshi Ohto, <b>Koki Ueda</b> , Ryuji Tanosaki; Comparison of cryoprotectants in hematopoietic cell infusion-related adverse events; <i>Transfusion</i> , 62:1280-1288, 2022 査読あり
6	Yusuke Kimishima, Tomofumi Misaka, Tetsuro Yokokawa, Kento Wada, <b>Koki Ueda</b> , Koichi Sugimoto, Keiji Minakawa, Kazuhiko Nakazato, Takafumi Ishida, Motohiko Oshima, Shuhei Koide, Kotaro Shide, Kazuya Shimoda, Atsushi Iwama, Kazuhiko Ikeda, Yasuchika Takeishi; Clonal hematopoiesis with JAK2V617F promotes pulmonary hypertension through ALK1; <i>Nature Communications</i> , 12: 6177, 2021 査読あり
7	<b>Koki Ueda</b> , Ulrich Steidl; Epigenetic Achilles' heel of AML; <i>Nature Cancer</i> 2(May): 481-483, 2021 (News and Views) 査読なし
8	
9	
10	
11	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023年12月	米国血液学会 <b>Koki Ueda</b> , Saori Miura, Tomofumi Misaka, Keiji Minakawa, Yuka Sato, Yasuchika Takeishi, Kazuhiko Ikeda Interaction between JAK2-Mutated Neutrophils and Platelets Initiates Thrombosis Via Neutrophil Extracellular Traps
2		
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2025年	米国血液学会
2	2025年	投稿雑誌未定
3		
4		
5		
6		