

## 骨髄増殖性腫瘍の分子病態

### —High mobility group AT-hook 2 (HMGA2) の役割—

池田 和彦<sup>1)2)</sup>

真性赤血球増加症, 本態性血小板血症, 原発性骨髄線維症を含む骨髄増殖性腫瘍(myeloproliferative neoplasms ; MPN)は慢性に経過し, 一系統以上の血球が増加するクローン性疾患である. MPN はときに二次性骨髄線維症や骨髄異形成症候群等, 輸血依存の状態に至り, 急性白血病への移行もみられ, 予後不良となる. MPN における遺伝子異常として, 細胞の増殖に直接関わる *JAK2* 等の変異以外に, エピゲノム調節を担う *TET2*, ポリコーム群遺伝子の *ASXL1* や *EZH2* 等様々な変異が相次いで報告された. また, 様々な遺伝子の発現を調節し, 細胞の分化・増殖に関与する *HMGA2* の変異も MPN 等の骨髄系疾患においてみられる. *HMGA2* の発現は *let-7* マイクロ RNA によって調節され, *HMGA2* 発現症例においては *let-7* 結合部位の存在する 3'非翻訳領域 (UTR) の欠失がしばしば見られる. そこで我々は 3'UTR を欠く *HMGA2* を発現するマウスを作成, 検討を行い, *HMGA2* の発現が MPN 様の造血を引き起こし, 造血幹細胞レベルにおいてクローン拡大に関与することを見いだした. MPN の病態において, *HMGA2* も一定の役割を果たしていると思われる.

キーワード: *HMGA2*, 骨髄増殖性腫瘍, *JAK2*, エピゲノム調節, 造血幹細胞

#### はじめに

骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms ; MPN) は, 一血球系統以上の主に成熟した骨髄系細胞がクローン性に増加する疾患群で, フィラデルフィア (Ph) 染色体陽性の慢性骨髄性白血病と, Ph 染色体陰性の真性赤血球増加症 (polycythemia vera ; PV), 本態性血小板血症 (essential thrombocythemia ; ET) および原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis ; PMF) を含む<sup>1)</sup>. MPN は発症時に慢性増殖性の病態を呈するが, しばしば二次性骨髄線維症 (MF), 骨髄異形成症候群 (MDS) といった輸血依存性で予後不良の病態に陥り, さらに急性骨髄性白血病 (AML) へ移行する.

Ph 染色体陰性の PV, ET, PMF については, 2005 年に *Janus kinase 2* (*JAK2*) 遺伝子の変異 (*JAK2* V617F)<sup>2)</sup> が報告されて以降, 急速に分子生物学的な知見が集積しつつある. 特に最近, DNA メチル化等, エピゲノム調節を含め, 遺伝子修飾において重要な働きをする遺伝子異常にも注目が集まっている<sup>3)</sup>. こうした中, 我々は *High Mobility Group AT-hook 2* (*HMGA2*) について検討を進めている<sup>4)</sup>. *HMGA2* は, それ自体は転写活性を持たないが, 転写因子を含む様々な遺伝子の発現を調節し, クロマチン修飾にも関与する癌遺伝子

である. このため, *HMGA2* はシグナル伝達および遺伝子修飾の両者に関連しうる. 本稿においては, まず Ph 染色体陰性 MPN の遺伝子異常における最近の知見について, シグナル伝達と遺伝子修飾の両面を概説し, 次に *HMGA2* の役割を述べる.

#### 1. 主にシグナル伝達に関与する遺伝子

チロシンキナーゼの *JAK2* から転写因子 signal transducer and activator of transcription (STAT) への *JAK-STAT* シグナル伝達経路は, 通常サイトカイン刺激により活性化される. しかし, この経路上の分子に何らかの遺伝子変異が起こると, *JAK-STAT* 経路は恒常的に活性化され, サイトカイン非依存性の造血細胞増殖が起こり MPN の病像を形成する. こうした変異は *JAK2* 自体や上流のサイトカイン受容体に起こる他, 下流のシグナル調節因子にも認められる.

##### **JAK2 および MPL**

*JAK* ファミリーチロシンキナーゼはサイトカイン受容体の細胞内部分に会合している. リガンドがサイトカイン受容体と結合すると, *JAK* は自己リン酸化により活性化され, 下流の *STAT* や phosphoinositide 3-kinase (PI3K) 等をリン酸化する<sup>3)</sup>. *JAK* ファミリーの

1) 福島県立医科大学循環器・血液内科学講座

2) 福島県立医科大学輸血・移植免疫学講座

[受付日: 2012 年 2 月 13 日, 受理日: 2012 年 3 月 8 日]

中でも、JAK2はエリスロポエチン(EPO)、トロンボポエチン(TPO)、顆粒球コロニー増殖因子(G-CSF)、インターロイキン-3(IL-3)等、様々な造血サイトカインにより活性化され、STAT3とSTAT5をリン酸化する。JAK2 exon 14のV617F変異やexon 12の変異はJAK2のリン酸化を負に制御する偽キナーゼドメインまたはその近傍に起こるため、JAK2の恒常的活性化を来す。JAK2 V617F変異はPVの95%以上、ETの50~70%、およびPMFの40~50%にみられる<sup>23)</sup>。一方、JAK2 exon 12の変異はJAK2 V617F変異陰性のPVにみられ、ETやPMFにはみられない<sup>35)</sup>。また、TPO受容体として機能する膜貫通型蛋白 *myeloproliferative leukemia virus oncogene* (MPL) の点突然変異 (MPL W515)はETの約5% およびPMFの約10%にみられる<sup>6)</sup>。MPL W515は細胞質内でMPLの膜貫通部位に近接し、活性を抑制する部位に存在するため、変異によりJAK-STAT経路が活性化すると考えられる。

JAK2 V617F変異によるMPNの細胞増殖においてSTAT5のリン酸化が重要であり、STAT3は白血球アルカリフォスファターゼ活性の増強<sup>7)</sup>など異なる役割を果たすと考えられている。STAT5のリン酸化はPVにおいては高頻度に見られるが、ETやPMFにおいてはむしろSTAT3のリン酸化が優位な症例や、STAT3とSTAT5のいずれもリン酸化を確認できない症例も認められる<sup>8)</sup>。さらに、MPN細胞特異的な発現調節領域内に、STATの結合部位を有さない遺伝子が多く存在する<sup>9)10)</sup>。従って、MPNの病態はSTATの活性化のみでは説明できない。最近、通常は細胞質に存在するJAK2が、V617F変異を起こすと核内にも存在し、ヒストンのリン酸化やメチル化異常等、エピゲノム調節異常を介した病態にもかかわることが示され、注目されている。

JAK2 V617F陽性細胞クローンの優位性は明確ではない。MPN症例の造血では他の遺伝子や染色体異常などからJAK2 V617F変異陽性及び陰性細胞の両者ともにクローン性がしばしば証明され、MPNからAMLへの移行においてJAK2 V617F変異が消失する例もしばしばみられる<sup>11)</sup>。さらに、JAK2 V617F変異陽性症例をドナーとして、JAK2変異陰性のMDS症例に同種造血幹細胞移植が施行され、長期間JAK2 V617Fアレル量に変化しない症例が報告されており<sup>12)</sup>、JAK2 V617F導入マウスの骨髓細胞を用いた競合的造血再構築実験においても、一定の見解は得られていない<sup>13)</sup>。

#### シグナル伝達の調節遺伝子

MPNにおいては、JAK-STAT経路を含む様々なシグナル伝達経路を負に調節するSuppressor of cytokine signaling (SOCS) 遺伝子群や、adaptor蛋白のCBL遺伝子群およびLNK (SH2B3) 遺伝子等の機能喪失性

変異が報告されている<sup>3)</sup>。SOCS1から3は、プロモーター領域のメチル化異常により発現が低下することでMPNの病態に関与する可能性が示唆されている。CBLは、receptor tyrosine kinase (RTK) 等、JAK-STAT系以外にも幅広く関与し、一部のPMFで変異が見られる。LNKはJAK2以外にc-KITの下流でも活性を負に調節し、JAK2変異陰性赤血球増加症の約25%、およびJAK2 V617F変異陽性例も含むETやPMFでも変異が見られる。マウスにおいてはLNKの機能喪失が造血幹細胞(HSC)を数のおよび機能的に増強し、JAK2 V617F変異によるMPNの進行を加速させる。一方、JAK2 V617FやMPL W515変異陽性でLNK変異を認めない症例でLNKの発現はむしろ亢進し、JAK-STATシグナル伝達経路に対して抑制的に働くことが示唆されている。

## 2. 主にエピゲノム調節を介して病像を修飾する遺伝子

最近、骨髓系腫瘍においてDNMT (DNA methyltransferase) や *Ten-Eleven-Translocation* (TET)、*Isocitrate Dehydrogenase* (IDH) 等、DNAメチル化に代表されるエピゲノム調節を担う遺伝子群における変異が相次いで報告され、注目されている。DNMTはシトシンの5位をメチル化して5-メチルシトシン (5mC) とし、TETは5mCに水酸基を結合させ5-ヒドロキシメチルシトシン (5hmC) に変換させる。実際、TET2変異陽性MPN例においては5hmCが減少している。一方IDH遺伝子の変異を来し、IDHの代謝産物 $\alpha$ ケトグルタル酸産生が低下すると、TET2の機能が抑制され、ヒストンH3のリジン残基における脱メチル化酵素活性が低下する。また、DNAメチル化に関与する遺伝子やクロマチン構造やヒストンのメチル化を制御するポリコム群 (PcG) 遺伝子の異常も明らかになってきた。

#### DNMT3

DNMTにはDNMT1、DNMT3A、DNMT3B等のメンバーが含まれる。2010年、AMLにおいてDNMT3A変異がAMLの4~22%にみられ、予後にも相関することが示された<sup>14)15)</sup>。DNMT3Aの変異はMPNにおいても認められ、特にMPNからAMLへ移行した症例にも見いだされており、MPNの病態進展に関与する可能性がある<sup>16)</sup>。骨髓系腫瘍症例におけるDNMT3A変異は主に機能喪失性だが、一部 (R882) は機能亢進性の可能性も指摘されている<sup>15)</sup>。

#### TET2

TET2はTET1、TET3とともにTET遺伝子群の一員であり、DNAメチル化の調節に関与する。TET2変異は機能喪失性であり、MPNをはじめ、AML、MDSにも幅広く見られる<sup>17)</sup>。胚性幹細胞においてTET1と

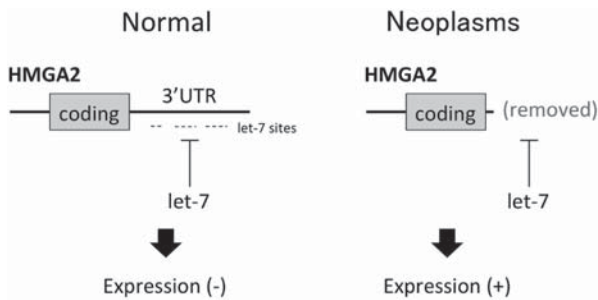


Fig. 1 *HMGA2* overexpression due to truncation of its 3'UTR in non-hematologic and hematologic neoplasms. Overexpression of *HMGA2* is often due to chromosomal rearrangement, which removes its 3'UTR containing specific sites for *let-7* micro RNAs, because *let-7* negatively regulates expression of *HMGA2*.

TET2は細胞の分化に重要な役割を果たし、造血前駆細胞においても *TET2* を short hairpin RNA により抑制すると、単球系への分化異常が起こる。また、*TET2* ノックアウトマウスはMPN様造血を呈し、その造血幹細胞は高い再構築能を示すと共に、MPN症例と同様5hmCは減少している<sup>18)</sup>。以上から、*TET2*はDNAメチル化の調節を介してMPN造血細胞の分化異常や生存に重要な働きを担うことが示唆される。

#### ASXL1

Additional sex combs like 1 (*ASXL1*)は *ASXL2*, *ASXL3*とともに *HOX* 群を始めとする遺伝子の発現やヒストン H2A の脱ユビキチン化を調節する PR-DUB (Polycomb repressive deubiquitinase)複合体を構成する PcG 蛋白の一つである。*ASXL1*の変異は主に exon 12にみられ、PVやETでは稀だが、PMFにおいては19~40%と比較的高頻度である。

#### EZH2

*Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2)*は PcG のなかでも PRC2 (polycomb repressive complex 2) とよばれる複合体の一部をなし、ヒストン H3K9, H3K27 におけるメチル化の制御に関与する。*EZH2*は前立腺癌や乳癌で過剰発現している他、B細胞リンパ腫では機能亢進性の変異が報告されている。これに対し、MPNを含む骨髓系腫瘍における *EZH2* 変異は機能喪失性であり、PVの3%、PMFでは13%に認められる<sup>19)</sup>。*EZH2*は DNMT を介した DNA メチル化へ関与すること、さらに7番染色体異常を伴う MDS において欠損する遺伝子であることが報告され、注目されている。

### 3. *HMGA2* の MPN における役割について

*HMGA2*は *HMGA1a*, *HMGA1b*, *HMGA1c*とともに *HMGA* 群に属するヒストン由来しないクロマチン蛋白である。*HMGA* 群の蛋白は、AT-hook と呼ばれる

ドメインを介して様々な遺伝子と結合し、それらの転写を調節すると共に、クロマチン伸長にも関与する。*HMGA2*は細胞の増殖、細胞周期の進行、細胞老化に重要な役割を果たし、胚性幹細胞、神経幹細胞および乳癌幹細胞においては、自己複製や分化の調節に極めて重要である。

*HMGA2*は染色体 12q13-15 に存在し、5つのエクソンから構成される。エクソン1から3は AT-hook ドメインをコードする機能性の部位である。エクソン5のC末端以降、3'非翻訳領域(3'UTR)には *let-7* 群のマイクロ RNA (miRNA) が結合する塩基配列が7カ所以上存在する。このため *HMGA2* の発現は *let-7* miRNA により抑制的に制御される。通常、*HMGA2* は、*let-7* miRNA が発現しない胎生期に高く発現し、逆に *let-7* miRNA が発現する成体では一部の組織を除きほとんど発現しない。一方、間葉系腫瘍を中心に、染色体 12q13-15 を切断点とした染色体転座を来した症例において、*HMGA2* が過剰発現することが以前より知られていた。近年、こうした *HMGA2* の過剰発現は染色体転座の転座相手によるものではなく、*let-7* miRNA の結合部位の存在する 3'UTR が取り除かれることにより起こることが判明した<sup>20)</sup> (Fig. 1)。

骨髓系疾患においては、PV<sup>21)~23)</sup>、PMF<sup>24)25)</sup>、MPN-U<sup>23)</sup>、MDS<sup>26)</sup>、MDS/MPN<sup>26)</sup> および発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)<sup>27)</sup> において *HMGA2* の過剰発現または *HMGA2* から 3'UTR を取り除く染色体異常が報告されている (Table 1)。これらは慢性に経過するクローン性の血液疾患で、増殖性造血または造血不全から急性白血病へと進展する。Table 1 に示すとおり限られた報告数ではあるが、特に PMF および PNH では *HMGA2* を過剰発現する症例の頻度が高いことが推測される。そこで我々は、*HMGA2* の発現が造血および造血幹細胞に及ぼす影響を解明する目的で、3'UTR の大部分を取り除いた *Hmga2* の cDNA を導入したトランスジェニックマウス ( $\Delta Hmga2$  マウス, Fig. 2) を作成し検討を行った<sup>4)</sup>。

$\Delta Hmga2$  マウスは *HMGA2* を過剰発現し、約2カ月齢で全系統における血球の増加を認めた。また、骨髓過形成、脾腫、EPO 非依存性赤芽球コロニー形成が観察され、MPN 様の造血を呈した (Fig. 3)。次いで競合的骨髓移植とその反復により、 $\Delta Hmga2$  マウス由来造血細胞の比率は全血球系で増加することから、*HMGA2* の発現が HSC レベルで造血細胞に強いクローンの優位性を与えることが示唆された (Fig. 3)。この機序について検討したところ、 $\Delta Hmga2$  マウス由来 HSC では *JAK2* mRNA およびリン酸化 STAT3 の高発現、全骨髓血ではサイトカイン未刺激状態におけるリン酸化 AKT の発現を認めた。一方、マイクロアレイを用いて HSC

Table 1 Reported abnormalities of HMGA2 in clonal hematologic disorders

Disease	N	HMGA2		JAK2 V617F	Reference
		Overexpression	Rearrangement		
PV	1	+	+	+	21)
PV	1	+	+	+	22)
PV	1	not mentioned	+	+	23)
PMF	12	+ (12/12)	+ (2/12)	not mentioned	24)
PMF	16	+	not mentioned	+ *	25)
MPN-U	1	+	+	-	23)
MDS/MPN	2	+	+	not mentioned	26)
MDS	4	+	+	not mentioned	26)
PNH	24	+ (18/24)	+ (2/24)	not mentioned	27)

Overexpression and/or rearrangement of HMGA2 reported in patients with PV, PMF, MPN-U, MDS/MPN, MDS, and PNH are shown. \*: Ref. 25 includes both PMF patients with JAK2 V617F mutation and those without JAK2 mutation.

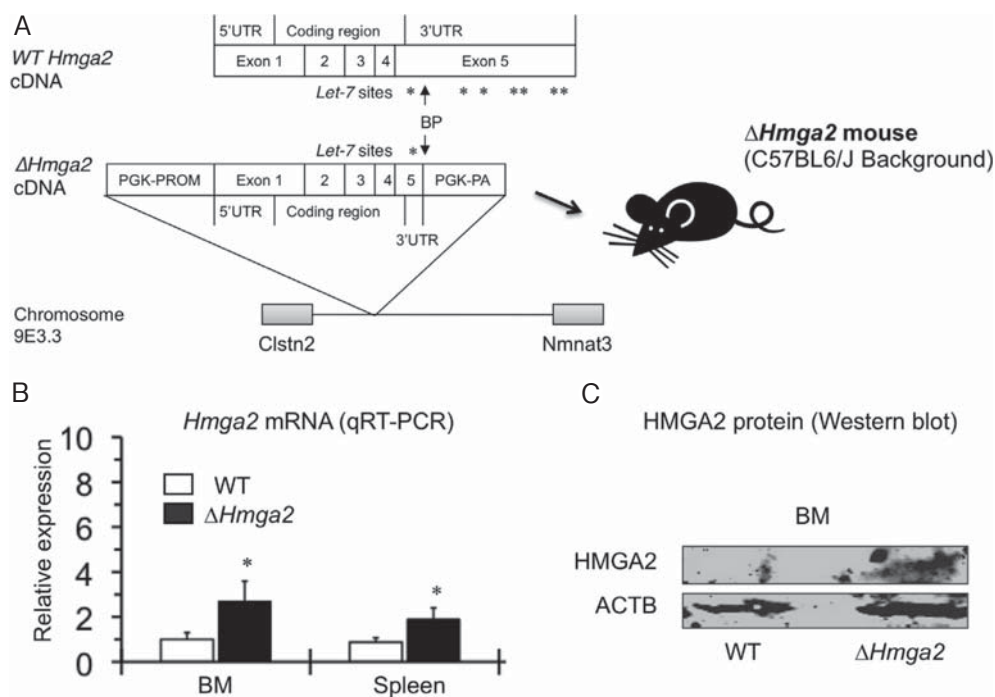


Fig. 2 *Hmga2* transgenic mouse ( $\Delta Hmga2$  mouse). (A) Diagram of 3'UTR-truncated *Hmga2* cDNA ( $\Delta Hmga2$ ) lacking six of seven complementary sites of *let-7*-family micro RNAs. BP shows the break point as it has been described in patients with MPN and PNH. The *phosphoglycerate kinase-1* promoter (PGK-PROM) and polyadenylate tail (PGK-PA) served to express *Hmga2* protein, integrated into chromosome 9E3.3, 5.4 kb from 5'-end of *Clstn2* and 315.2 kb from 3'-end of *Nmnat3*. This cDNA was introduced into C57BL6/J mouse. (B) Quantitative RT-PCR analysis of *Hmga2* mRNA expression in bone marrow cells of  $\Delta Hmga2$  mice (n=4) and WT mice (n=3). \*P < 0.05. (C) Western blotting analysis of HMGA2 protein expression in bone marrow cells. [Part of this research was originally published in Blood. (Ref. 4) © The American Society of Hematology.]

と赤芽球系前駆細胞の遺伝子発現を検討したところ、発現が変化している遺伝子群は両者の間で明らかに異なっていた。以上から、HMGA2 発現は分化段階に応じて MPN 様造血と造血細胞のクローン優位性の両者に関与し、MPN における造血幹細胞の増殖に重要な役割を果たす可能性が示唆される。

#### 4. 考 察

近年、MPN 等の骨髄系腫瘍における包括的な解析により、関連する遺伝子異常が次々に明らかになってきた。これらの蓄積が病態の維持や進展に関与することも想定される。しかし、*TET2*、*ASXL1*、および *IDH1* の変異は経過中 *JAK2* 変異が出現する前後、および *JAK2* 変異と同時のいずれの時期にも起こり、自然消失もみ

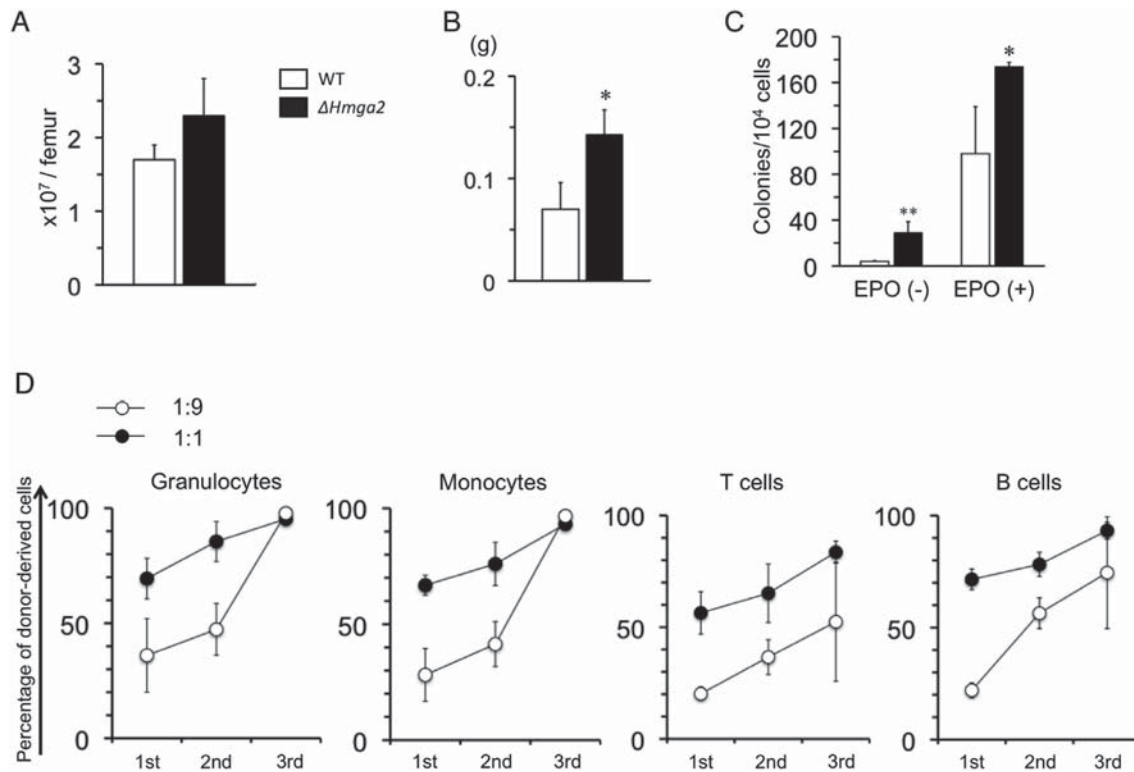


Fig. 3 Proliferative hematopoiesis and growth advantage of hematopoietic cells in  $\Delta Hmga2$  mice. Bone marrow cell count (A) and spleen weight (B) were significantly higher in  $\Delta Hmga2$  mice compared with WT mice. (C) Colony-forming cells including EPO-independent erythroid colony-forming cells were significantly increased in  $\Delta Hmga2$  mice compared with WT mice. (D) Competitive repopulation assay with serial bone marrow transplant (BMT) showed extreme expansion of  $\Delta Hmga2$  mice-derived granulocytes, monocytes, B cells, and T cells. In BMT, bone marrow cells from  $\Delta Hmga2$  mice and WT mice (1 : 9 or 1 : 1 of ratios) were transplanted into lethally irradiated recipient WT mice. [Part of this research was originally published in Blood. (Ref. 4) © The American Society of Hematology.]

られる<sup>28)</sup>。また、これら複数の異常が如何に病態や予後に相関するか、具体的に造血においていかなる働きをしているのか、不明な点が多い。一方、HMGA2は、我々の解析によりその造血における役割の一端が明らかになったが、症例における解析に関しては未だ不十分である。

HMGA2は様々な転写因子に結合し、多くの遺伝子の発現を変化させ、細胞の分化や増殖、自己複製等を促す。実際、我々の $\Delta Hmga2$ マウス造血細胞では、JAK2-STAT3やAKTの活性化が示唆され、増殖性の造血に関連する可能性がある。MPNにおいて、JAK2やMPL変異が明らかでなくてもJAK-STAT系の活性化が見られること<sup>7)</sup>から、HMGA2の発現している症例におけるシグナル伝達経路活性化に関してより詳細な検討が今後必要と思われる。興味深いことに、PMFにおいてJAK2変異陽性例でよりHMGA2の発現が亢進していることが報告されている<sup>25)</sup>。一方、マウスにおいて、PcG蛋白のBmi1がHmga2発現を抑制的に調節し、このBmi1欠損によりHmga2が過剰発現してMFの発症に関与する可能性が報告された<sup>29)</sup>。他のPcG蛋白であるASXL1

やEZH2の変異は骨髄系腫瘍に幅広く見られることから、HMGA2との関連が注目される。

我々はまた、競合的造血再構築法によりHMGA2発現造血細胞の比率が増加していくことを示したが、最近他のグループからも同様の所見が示された<sup>26)</sup>。さらに、 $\beta$ グロビンの変異を有する $\beta$ サラセミアの遺伝子治療において、正常 $\beta$ グロビン遺伝子のウイルスベクターが赤芽球系前駆細胞の12番染色体上に導入されたために3'UTRを欠失したHMGA2と $\beta$ グロビンの融合遺伝子を発現し、その結果長期間貧血の改善と輸血依存からの脱却が得られた症例も報告された<sup>30)</sup>。以上から、HMGA2の発現が造血クローンの維持や拡大に関連する可能性が高い。

HMGA2はMPNの様々な病態に関与する可能性がある。今後MPNにおいて報告されている様々な遺伝子異常の中で、HMGA2がどのような役割を果たしているか、多数の症例において、二次性MFやMDS、AMLへの進展も含めて解析していく必要がある。

謝辞：本研究をご指導頂いたフィラデルフィア小児病院のMon-

ica Bessler 先生, Philip J Mason 先生, ご協力頂きました福島県立医科大学の大戸斉先生, 小川一英先生, 竹石恭知先生に深謝致します。また, 本研究の一部は日本輸血・細胞治療学会村上記念賞・奨励賞の人材育成・海外派遣助成事業の助成により行われました。ここに深謝致します。

## 文 献

- 1) Levine RL, Gilliland DG: Myeloproliferative disorders. *Blood*, 112: 2190—2198, 2008.
- 2) James C, Ugo V, Le Couédic J-P, et al: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*, 434: 1144—1148, 2005.
- 3) Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, et al: New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 118: 1723—1735, 2011.
- 4) Ikeda K, Mason PJ, Bessler M: 3'UTR-truncated Hmga2 cDNA causes MPN-like hematopoiesis by conferring a clonal growth advantage at the level of HSC in mice. *Blood*, 117: 5860—5869, 2011.
- 5) Scott LM, Tong W, Levine RL, et al: JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*, 356: 459—468, 2007.
- 6) Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al: MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*, 3: e270, 2006.
- 7) Oku S, Takenaka K, Kuriyama T, et al: JAK2 V617F uses distinct signaling pathways to induce cell proliferation and neutrophil activation. *Br J Haematol*, 150: 334—344, 2010.
- 8) Kota J, Caceres N, Constantinescu SN: Aberrant signal transduction pathways in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*, 22: 1828—1840, 2008.
- 9) Dawson MA, Bannister AJ, Göttgens B, et al: JAK2 phosphorylates histone H3Y41 and excludes HP1alpha from chromatin. *Nature*, 461: 819—822, 2009.
- 10) 桐戸敬太: MPN の分類と病態. *臨床血液*, 52: 1575—1584, 2011.
- 11) Theodorides A, Boissinot M, Girodon F, et al: Leukemic blasts in transformed JAK2-V617F-positive myeloproliferative disorders are frequently negative for the JAK2-V617F mutation. *Blood*, 110: 375—379, 2007.
- 12) Van Pelt K, Nolle F, Selleslag D, et al: The JAK2V617F mutation can occur in a hematopoietic stem cell that exhibits no proliferative advantage: a case of human allogeneic transplantation. *Blood*, 112: 921—922, 2008.
- 13) Mullally A, Lane SW, Ball B, et al: Physiological Jak2V617F expression causes a lethal myeloproliferative neoplasm with differential effects on hematopoietic stem and progenitor cells. *Cancer Cell*, 17: 584—596, 2010.
- 14) Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, et al: Array-based genomic resequencing of human leukemia. *Oncogene*, 29: 3723—3731, 2010.
- 15) Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al: DNMT3A Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 363: 2424—2433, 2010.
- 16) Stegelmann F, Bullinger L, Schlenk RF, et al: DNMT3A mutations in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*, 25: 1217—1219, 2011.
- 17) Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al: Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med*, 360: 2289—2301, 2009.
- 18) Li Z, Cai X, Cai C, et al: Deletion of Tet2 in mice leads to dysregulated hematopoietic stem cells and subsequent development of myeloid malignancies. *Blood*, 118: 4509—4518, 2011.
- 19) Ernst T, Chase AJ, Score J, et al: Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet*, 42: 722—726, 2010.
- 20) Mayr C, Hemann MT, Bartel DP: Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation. *Science*, 315: 1576—1579, 2007.
- 21) Aliano S, Cirmena G, Garuti A, et al: HMGA2 overexpression in polycythemia vera with t(12; 21)(q14; q22). *Cancer Genet Cytogenet*, 177: 115—119, 2007.
- 22) Storlazzi CT, Albano F, Locunolo C, et al: t(3; 12)(q26; q14) in polycythemia vera is associated with upregulation of the HMGA2 gene. *Leukemia*, 20: 2190—2192, 2006.
- 23) Etienne A, Carbuca N, Adélaïde J, et al: Rearrangements involving 12q in myeloproliferative disorders: possible role of HMGA2 and SOCS2 genes. *Cancer Genet Cytogenet*, 176: 80—88, 2007.
- 24) Andrieux J, Demory J-L, Dupriez B, et al: Dysregulation and overexpression of HMGA2 in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Genes Chromosomes Cancer*, 39: 82—87, 2004.
- 25) Guglielmelli P, Zini R, Bogani C, et al: Molecular profiling of CD34<sup>+</sup> cells in idiopathic myelofibrosis identifies a set of disease-associated genes and reveals the clinical significance of Wilms' tumor gene 1 (WT1). *Stem Cells*, 25: 165—173, 2007.

- 26) Odero MD, Grand FH, Iqbal S, et al: Disruption and aberrant expression of HMGA2 as a consequence of diverse chromosomal translocations in myeloid malignancies. *Leukemia*, 19: 245–252, 2005.
- 27) Murakami Y, Inoue N, Shichishima T, et al: Deregulated expression of HMGA2 is implicated in clonal expansion of PIGA deficient cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*, 156: 383–387, 2012.
- 28) Abdel-Wahab O, Manshouri T, Patel J, et al: Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemias. *Cancer Res*, 70: 447–452, 2010.
- 29) Yuan J, Oguro H, Iwama A: Lethal myelofibrosis induced by Bmi1-deficient hematopoietic cells unveils a tumor suppressor function of the polycomb group genes. *Blood*, 118: 390, 2011[Abstract].
- 30) Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, et al: Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human  $\beta$ -thalassaemia. *Nature*, 467: 318–322, 2010.

## MOLECULAR PATHOGENESIS OF MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS —THE ROLE OF HIGH MOBILITY GROUP AT-hook2 (HMGA2)—

Kazuhiko Ikeda<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Cardiology and Hematology, Fukushima Medical University

<sup>2)</sup>Department of Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University

### Abstract:

Myeloproliferative neoplasms (MPNs), which include polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis, are characterized by clonal proliferative hematopoiesis with increased blood cell count. MPNs are slowly progressive, but are frequently complicated by myelodysplastic syndromes or secondary myelofibrosis with poor outcome due to transfusion dependence and leukemic transformation. Recently, several genetic abnormalities, such as *JAK2* and *TET2* or polycomb group genes, involved in cell proliferation and epigenetic regulation, respectively, have been reported in patients with MPN. In addition, overexpression and rearrangement of *HMGA2*, which plays important roles in cell proliferation and differentiation, have been shown in patients with MPNs and related disorders. In these patients, chromosomal rearrangement often removes the 3' untranslated region (UTR) of *HMGA2*, which contains specific sites for *let-7* micro RNAs, which regulate expression of *HMGA2*. Therefore, we produced transgenic mice overexpressing *HMGA2* without its 3'UTR, which revealed a proliferative hematopoiesis mimicking MPN and expansion of hematopoietic cells at the level of the hematopoietic stem cell. Thus, *HMGA2* may play a role in the pathogenesis of MPN, together with other reported genes.

### Keywords:

HMGA2, myeloproliferative neoplasms, JAK2, epigenetic gene regulation, hematopoietic stem cell