

**【目的】** 骨髄増殖性腫瘍 (MPN) は骨髄系細胞の増殖、髄外造血、動静脈の血管性合併症、急性白血病への進展などを呈する疾患群であり、本態は *JAK2 V617F* などのドライバー変異による細胞増殖である。未確定の潜在能をもつクローン性造血 (CHIP) は、MPN などの骨髄系腫瘍と共通した遺伝子変異が存在するものの、血液疾患を発症していない状態である。MPN と CHIP はともに急性白血病などへの進展や血管性の合併症を呈する。ここでは MPN 変異を有するクローン性造血において、造血幹細胞が髄外造血と血管性の合併症を促進する巨核球ニッチ-髄外造血による病態を想定し、*JAK2 V617F*<sup>+</sup>造血細胞の動態と血管性病変への関与について検討を行った。

**【方法】** *JAK2 V617F*<sup>+</sup>造血細胞の髄外組織への浸潤様態、マウスの臓器におよぼす影響を肺において検討した。さらに、造血巣から組織において、分化成熟の過程における *JAK2 V617F*<sup>+</sup>造血細胞の分子遺伝学的変化を解析した。

**【結果】** *JAK2 V617F* トランスジェニックマウスおよびこれをドナーとした骨髄移植実験において、*JAK2 V617F*<sup>+</sup>造血細胞が肺の血管周囲に多数認められ、肺動脈中膜の肥厚を伴い、低酸素状態への曝露により肺高血圧症を呈した。それらの造血細胞は造血に関わる未分化な分画ではなく、好中球が主体であり、肺動脈の中膜は *JAK2 V617F*<sup>-</sup>の非造血細胞に由来していた。造血幹細胞から肺の好中球に至る各成熟段階において遺伝子発現を解析し、成熟に従って発現が増強する分子が見出され、その阻害実験により肺高血圧症の新規治療標的として有望である可能性が示唆された。*JAK2 V617F*<sup>+</sup>好中球は、肺動脈中膜のリモデリングに重要な役割を果たすものと考えられる。

骨髄移植レシピエントの *JAK2 V617F*<sup>+</sup>ドナー由来好中球と *JAK2 V617F*<sup>-</sup>レシピエント由来肺動脈中膜

