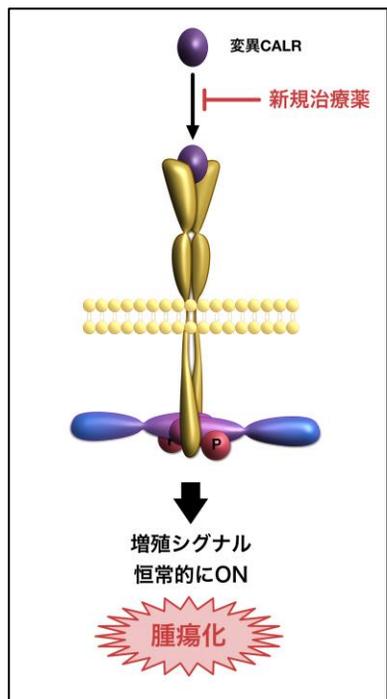


## CALR変異遺伝子を持つ 骨髄増殖性患者の腫瘍細胞



## 健常者、あるいは患者の正常細胞

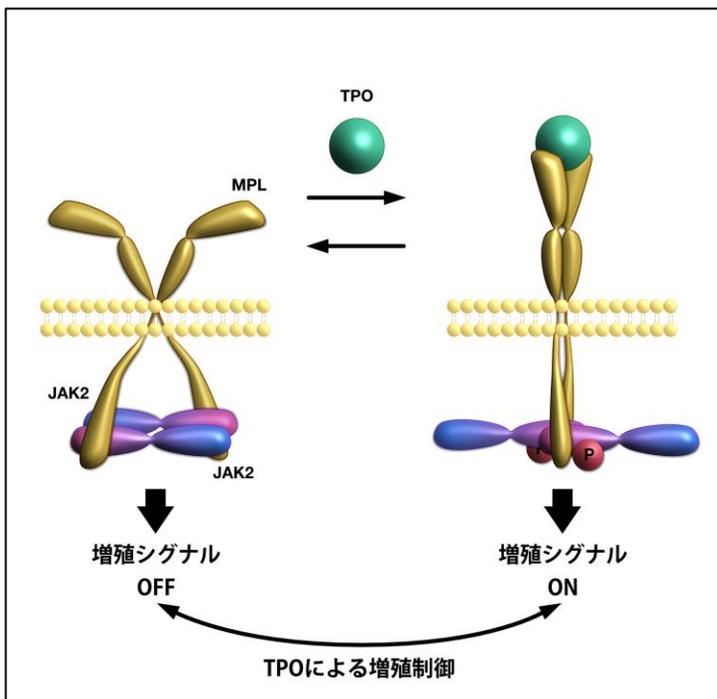
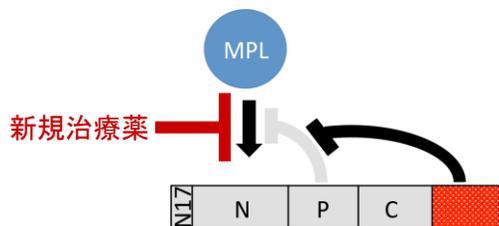


図1：本研究で明らかになった変異型CALR蛋白質による細胞腫瘍化の仕組み

変異型CALR蛋白質は、TPO受容体(MPL)に結合し恒常的に増殖シグナルを発することで、細胞を腫瘍化している(左図)。この結合を阻害する分子標的薬を開発することで、腫瘍細胞だけを選択的に殺すことができる。現在使用されているJAK2阻害薬は、活性化したTPO受容体の下流のシグナルを阻害することから、一過性のTPOによる正常な細胞の増殖(右図参照)も阻害してしまうため、腫瘍細胞に対する特異性が低くなり完治しない。

### 変異型CALRによるMPLとの結合



### 野生型CALRはMPLと結合しない

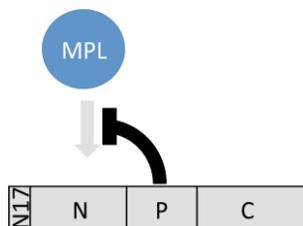


図2：変異型CALR蛋白質の特異な構造によるMPLとの特異的相互作用のメカニズム

変異型CALR蛋白質のカルボキシル末端には、遺伝子変異により野生型には存在しないアミノ酸配列からなる構造をもつ(左図の赤い部分)。この構造により、野生型ではPDドメインにより抑制されているNDドメインとTPO受容体(MPL)との結合が解消されてしまい、変異型CALR蛋白質はMPLと結合できるようになる。この結合を阻害するような分子標的薬が、新規治療薬となる。