

Title	トロンボポエチン受容体を介した本態性血小板血症の発症機序の解明
Sub Title	Analysis of onset mechanism of the essential thrombocythemia through the thrombopoietin receptor
Author	多胡, めぐみ(Tago, Megumi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本態性血小板血症の患者の大多数において、チロシンキナーゼJAK2の点変異(V617F)が認められることが知られている。これまでに、JAK2V617F変異体は、トロンボポエチン受容体(TpoR)と共発現した際、恒常的に活性化し、成長因子に依存しない血球細胞の異常増殖を誘導することが報告されている。しかしながら、JAK2V617F変異体が誘導するTpoRを介した発がん誘導の分子機構は不明であった。本研究において、私達は、マウスBa/F3細胞において、JAK2V617F変異体により、TpoRの616番目と621番目のチロシン残基 (Y616, Y621)がリン酸化されることを見出した。Y616とY621をフェニルアラニンに置換したTpoR-Y616/621F変異体とJAK2V617F変異体を共発現したBa/F3細胞は、ほとんど増殖せず、腫瘍形成能を持たないことが明らかになった。したがって、JAK2V617F変異体による発がん誘導機構には、TpoRのリン酸化が必須であることが示唆された。また、私達は、TpoRのY616とY621のリン酸化が、JAK2V617F変異体による腫瘍形成に重要な役割を果たす転写因子STAT5の活性化に必要であることを明らかにした。以上の研究を通して、私達は、TpoRのリン酸化がJAK2 V617F変異体により誘導される腫瘍形成の基盤であることを明らかにし、TpoRのリン酸化を阻害することがETの有効な治療へと繋がる可能性を提唱した。</p> <p>A somatic mutation, V617F in the tyrosine kinase JAK2 is detected in the majority of patients with the essential thrombocythemia (ET). Previously, it was reported that JAK2 V617F mutant was constitutively activated and induced transformation of hematopoietic cells to growth-factor independence when thrombopoietin receptor (TpoR) was co-expressed. However, the molecular mechanisms how JAK2 V617F mutant induced oncogenic signaling pathway through TpoR have not been elucidated. In the present study, we found that two tyrosine residues such as Y616 and Y621 in TpoR were phosphorylated in the transformed cells by JAK2 V617F mutant. The co-expression of TpoR-Y616/621F mutant in which both Y616 and Y621 were substituted to phenylalanines with JAK2 V617F mutant failed to induce cytokine-independent cell proliferation and tumorigenesis, indicating that TpoR phosphorylation is the reason for JAK2 V617F mutant-induced oncogenic signaling. We also showed that the phosphorylation at Y616 and Y621 in TpoR was necessary for activation of the transcription factor STAT5, which is a critical downstream factor of JAK2 V617F-induced oncogenic signaling. Collectively, these results have revealed that phosphorylation of Y616 and Y621 in TpoR underlies JAK2 V617F mutant-induced tumorigenesis. We propose that the targeted disruption of this pathway has therapeutic utility for managing ET.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170141

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	補助額	300 (A) 千円
	氏名	多胡 めぐみ	氏名 (英語)	Megumi Tago		
研究課題 (日本語)						
トロンボポエチン受容体を介した本態性血小板血症の発症機序の解明						
研究課題 (英訳)						
Analysis of onset mechanism of the essential thrombocythemia through the thrombopoietin receptor						
1. 研究成果実績の概要						
<p>本態性血小板血症の患者の大多数において、チロシンキナーゼ JAK2 の点変異 (V617F) が認められることが知られている。これまでに、JAK2V617F 変異体は、トロンボポエチン受容体 (TpoR) と共発現した際、恒常的に活性化し、成長因子に依存しない血球細胞の異常増殖を誘導することが報告されている。しかしながら、JAK2V617F 変異体が誘導する TpoR を介した発がん誘導の分子機構は不明であった。本研究において、私達は、マウス Ba/F3 細胞において、JAK2V617F 変異体により、TpoR の 616 番目と 621 番目のチロシン残基 (Y616, Y621) がリン酸化されることを見出した。Y616 と Y621 をフェニルアラニンに置換した TpoR-Y616/621F 変異体と JAK2V617F 変異体を共発現した Ba/F3 細胞は、ほとんど増殖せず、腫瘍形成能を持たないことが明らかになった。したがって、JAK2V617F 変異体による発がん誘導機構には、TpoR のリン酸化が必須であることが示唆された。また、私達は、TpoR の Y616 と Y621 のリン酸化が、JAK2V617F 変異体による腫瘍形成に重要な役割を果たす転写因子 STAT5 の活性化に必要であることを明らかにした。以上の研究を通して、私達は、TpoR のリン酸化が JAK2 V617F 変異体により誘導される腫瘍形成の基盤であることを明らかにし、TpoR のリン酸化を阻害することが ET の有効な治療へと繋がる可能性を提唱した。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>A somatic mutation, V617F in the tyrosine kinase JAK2 is detected in the majority of patients with the essential thrombocythemia (ET). Previously, it was reported that JAK2 V617F mutant was constitutively activated and induced transformation of hematopoietic cells to growth-factor independence when thrombopoietin receptor (TpoR) was co-expressed. However, the molecular mechanisms how JAK2 V617F mutant induced oncogenic signaling pathway through TpoR have not been elucidated. In the present study, we found that two tyrosine residues such as Y616 and Y621 in TpoR were phosphorylated in the transformed cells by JAK2 V617F mutant. The co-expression of TpoR-Y616/621F mutant in which both Y616 and Y621 were substituted to phenylalanines with JAK2 V617F mutant failed to induce cytokine-independent cell proliferation and tumorigenesis, indicating that TpoR phosphorylation is the reason for JAK2 V617F mutant-induced oncogenic signaling. We also showed that the phosphorylation at Y616 and Y621 in TpoR was necessary for activation of the transcription factor STAT5, which is a critical downstream factor of JAK2 V617F-induced oncogenic signaling. Collectively, these results have revealed that phosphorylation of Y616 and Y621 in TpoR underlies JAK2 V617F mutant-induced tumorigenesis. We propose that the targeted disruption of this pathway has therapeutic utility for managing ET.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Ueda F, Tago K, Tamura H, Funakoshi-Tago M.	Three Tyrosine Residues in the Erythropoietin Receptor Are Essential for Janus Kinase 2 V617F Mutant-induced Tumorigenesis.	J Biol Chem.	2017 Feb			
Uchihara Y, Ueda F, Tago K, Nakazawa Y, Ohe T, Mashino T, Yokota S, Kasahara T, Tamura H, Funakoshi-Tago M.	Alpha-tocopherol attenuates the anti-tumor activity of crizotinib against cells transformed by NPM-ALK.	PLoS One.	2017 Aug			