

Title	エリスロポエチン受容体のリン酸化を介した慢性骨髄増殖性腫瘍の発症機序の解明
Sub Title	Analysis of the onset mechanism of myeloproliferative neoplasm through the phosphorylated erythropoietin receptor
Author	多胡, めぐみ(Tago, Megumi)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>チロシンキナーゼJAK2の点変異体 (V617F) が慢性骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の原因遺伝子として同定されたが、JAK2の点変異がMPNを発症するメカニズムには不明な点が多い。本研究では、JAK2変異体が誘導する形質転換には、エリスロポエチン受容体 (EpoR) の共発現が必須であることを見出した。また、EpoRのY343, Y460, Y464の3個のチロシン残基のリン酸化が、転写因子STAT5のリン酸化を介して、顕著な発がんシグナルを誘導することを明らかにした。一方、EpoRのY401のリン酸化は、抑制因子CISが結合し、JAK2変異体による発がんシグナルを負に制御することを見出した。</p> <p>A point mutant of tyrosine kinase JAK2 (V617F) was identified as a responsible gene for myeloproliferative neoplasm (MPN). However, the molecular mechanism by which JAK2 V617F mutant causes the onset of MPN has not yet been elucidated. In this study, we found that the co-expression of erythropoietin receptor (EpoR) was required for JAK2 V617F mutant-induced cellular transformation. We also clarified that the phosphorylation of three tyrosine residues in EpoR (Y343, Y460, Y464) was essential for JAK2 V617F mutant-induced tumorigenesis through STAT5 activation. Furthermore, we found that CIS which is a negative regulator of the JAK-STAT pathway interacted with phosphorylated EpoR at Y401 and prevented activation of STAT5 in the transformed cells.</p>
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2017～2019 課題番号：17K08286 研究分野：シグナル伝達
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17K08286seika

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.

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08286

研究課題名(和文) エリスロポエチン受容体のリン酸化を介した慢性骨髄増殖性腫瘍の発症機序の解明

研究課題名(英文) Analysis of the onset mechanism of myeloproliferative neoplasm through the phosphorylated erythropoietin receptor

研究代表者

多胡 めぐみ (TAGO, MEGUMI)

慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・准教授

研究者番号：30445192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：チロシンキナーゼJAK2の点変異体(V617F)が慢性骨髄増殖性腫瘍(MPN)の原因遺伝子として同定されたが、JAK2の点変異がMPNを発症するメカニズムには不明な点が多い。本研究では、JAK2変異体が誘導する形質転換には、エリスロポエチン受容体(EpoR)の共発現が必須であることを見出した。また、EpoRのY343、Y460、Y464の3個のチロシン残基のリン酸化が、転写因子STAT5のリン酸化を介して、顕著な発がんシグナルを誘導することを明らかにした。一方、EpoRのY401のリン酸化は、抑制因子CISが結合し、JAK2変異体による発がんシグナルを負に制御することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、チロシンキナーゼJAK2の変異体が発導するエリスロポエチン受容体(EpoR)を介した発がんシグナルを解析することにより、慢性骨髄増殖性腫瘍(MPN)の発症機序の解明へと繋がった。EpoRのY343、Y460、Y464のリン酸化は、STAT5を介した発がん誘導機構に必須であるのに対して、EpoRのY401のリン酸化は、CISとの結合を介して、発現シグナルに抑制的に機能することを見出した。本研究成果は、MPNの治療標的分子の同定へと繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：A point mutant of tyrosine kinase JAK2 (V617F) was identified as a responsible gene for myeloproliferative neoplasm (MPN). However, the molecular mechanism by which JAK2 V617F mutant causes the onset of MPN has not yet been elucidated. In this study, we found that the co-expression of erythropoietin receptor (EpoR) was required for JAK2 V617F mutant-induced cellular transformation. We also clarified that the phosphorylation of three tyrosine residues in EpoR (Y343, Y460, Y464) was essential for JAK2 V617F mutant-induced tumorigenesis through STAT5 activation. Furthermore, we found that CIS which is a negative regulator of the JAK-STAT pathway interacted with phosphorylated EpoR at Y401 and prevented activation of STAT5 in the transformed cells.

研究分野：シグナル伝達

キーワード：慢性骨髄増殖性腫瘍(MPN) JAK2V617F変異体 エリスロポエチン受容体(EpoR) STAT5 CIS チロシンリン酸化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) チロシンキナーゼ JAK2 は、赤血球の分化・増殖を誘導する造血性サイトカインであるエリスロポエチン (Epo) の重要なシグナル伝達分子であり、その活性制御の破綻が多くの疾患の原因となることが知られている。その中で、JAK2 の点変異体 (V617F) が、慢性骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasm; MPN) の原因遺伝子として同定された。しかしながら、現在まで、JAK2 遺伝子の V617F 点変異が MPN 発症へと至るメカニズムは不明であり、分子レベルで MPN の発症機序を解明することが重要な課題として残されていた。

(2) 申請者らは、JAK2V617F 変異体は、ホモダイマーを形成するエリスロポエチン受容体 (EpoR) との共発現により、Epo 刺激に関わらず恒常的に活性化することを明らかにした。また、JAK2V617F 変異体と EpoR を共発現したマウス血球細胞 Ba/F3 は、増殖因子に依存しない異常な増殖能を示し、顕著な腫瘍形成を誘導することを見出した。これまでの研究により、EpoR の共発現下において、JAK2V617F 変異体が強力な癌遺伝子産物として機能することが明らかになっていたが、JAK2V617F 変異体が誘導する EpoR を介した発がんシグナルの実体は解明されていなかった。

2. 研究の目的

(1) 活性化した JAK2 は、EpoR の細胞内ドメインに存在する 8 個のチロシン残基 (Y343, Y401, Y429, Y431, Y443, Y460, Y464, Y479) をリン酸化することが知られている。申請者らは、JAK2V617F 変異体が、Epo 刺激に関わらず、EpoR 細胞内ドメインの 8 個のチロシン残基をリン酸化することを見出しており、JAK2V617F 変異体が誘導する発がんシグナルにおいて、EpoR のリン酸化は重要な役割を果たすと考えられた。本研究では、JAK2V617F 変異体が誘導する発がんシグナルにおける EpoR のリン酸化の役割を明らかにすることにより、EpoR を介した発がん誘導機構を明らかにすることをめざした。

(2) EpoR のリン酸化チロシン残基は、下流のシグナル分子の結合部位として機能し、JAK2V617F 変異体が誘導する発がんシグナルを活性化すると推測される。本研究では、JAK2V617F 変異体によるリン酸化されたチロシン残基を足場に形成される EpoR 複合体の構成分子を同定し、EpoR 結合分子の機能を解析することにより、JAK2V617F 変異体が誘導する発がんシグナルの全容を解明することをめざした。

3. 研究の方法

(1) Mutagenesis PCR により、EpoR の 8 個のチロシン残基をそれぞれフェニルアラニンに置換した YF 変異体を作製した。レトロウイルス感染により、JAK2V617F 変異体と共に、各 EpoR 変異体を発現した Ba/F3 細胞株を樹立した。

(2) JAK2V617F 変異体と C 末端側に Flag タグを付加した EpoR を共発現した Ba/F3 細胞を用いて、抗 FLAG 抗体を架橋したアフィニティー樹脂を用いたアフィニティークロマトグラフィーを行い、EpoR 複合体を精製した。FLAG ペプチドを用いてタンパク質を溶出後、LC-MALDI-TOF/TOF を用いた質量分析法により、EpoR 複合体の構成タンパク質を同定した。

(3) JAK2V617F 変異体と共に、各 EpoR 変異体を発現した Ba/F3 細胞を用いて、免疫沈降-イムノプロット法により、各 EpoR 変異体と同定分子との結合を検討し、同定分子が結合する EpoR のリン酸化部位を明らかにした。

(4) EpoR 結合分子のレトロウイルス発現ベクターを構築し、JAK2V617F 変異体と EpoR を共発現した Ba/F3 細胞 (JAK2V617F/EpoR 細胞) に、EpoR 結合分子を強制発現した。また、shRNA

を用いて、JAK2V617F/EpoR 細胞において、EpoR 結合分子の発現を抑制した。

(5) 作製した Ba/F3 細胞株を用いて、WST アッセイにより、EpoR のリン酸化チロシン残基および EpoR 結合分子の細胞増殖に及ぼす影響を検討した。

(6) 作製した Ba/F3 細胞株をヌードマウスに移植し、腫瘍形成に及ぼす EpoR のリン酸化チロシン残基および EpoR 結合分子の影響を検討した。

(7) 作製した Ba/F3 細胞株を用いて、JAK2V617F 変異体の下流で活性化されることが知られているシグナル経路 (STAT5, MEK-ERK) に及ぼす EpoR のリン酸化部位および EpoR 結合分子の役割をイムノプロット法により検討した。

4. 研究成果

(1) JAK2V617F 変異体による発がんシグナルに及ぼす EpoR のリン酸化の役割を検討するために、EpoR の 8 個のチロシン残基を全てフェニルアラニンに置換した 8YF 変異体を作製した。レトロウイルス感染により、JAK2V617 変異体と共に、EpoR、8YF 変異体を発現した Ba/F3 細胞を樹立した。各細胞の細胞増殖能を検討

した結果、JAK2V617 変異体は、EpoR との共発現により、顕著な細胞増殖を誘導したが、8YF 変異体との共発現は細胞増殖を誘導しなかった (図 1A)。また、JAK2V617 変異体と EpoR を共発現した細胞は、顕著な腫瘍形成能を示したが、8YF 変異体は、JAK2V617F 変異体による腫瘍形成を顕著に抑制した (図 1B)。したがって、JAK2V617F 変異

体が誘導する発がんシグナルには、EpoR のリン酸化が必須であることが明らかになった。

(2) 次に、JAK2V617F 変異体による発がんシグナルに重要な EpoR のチロシン残基を同定することをめざして、各 1 個のチロシン残基のみを有する 7YF 変異体を作製し、JAK2V617F 変異体による細胞増殖におけるリン酸化チロシン残基の役割を解析した。しかしながら、いずれの 7YF 変異体も、JAK2V617F 変異体による細胞増殖を誘導することができなかったことから、JAK2V617F 変異体が誘導する発がんシグナルには、複数の EpoR のチロシン残基のリン酸化が必要であることが示唆された。続いて、多数の EpoR YF 変異体を作製し、JAK2V617F 変異体による細胞増殖に及ぼす影響を検討した結果、Y343、Y460 を有する 6YF-Y343/460 変異体および Y343、Y464 を有する 6YF-Y343/464 変異

体は、JAK2V617F 変異体による細胞増殖を部分的に誘導することが明らかになった。さらに、Y343、Y460、Y464 を有する 5YF-Y343/460/464 変異体は、EpoR と同程度に、JAK2V617F 変異体による細胞増殖を誘導することを見出した (図 2A)。また、JAK2V617F 変異体と 6YF-Y343/460 変異体あるいは 6YF-Y343/464 変異体を共発現

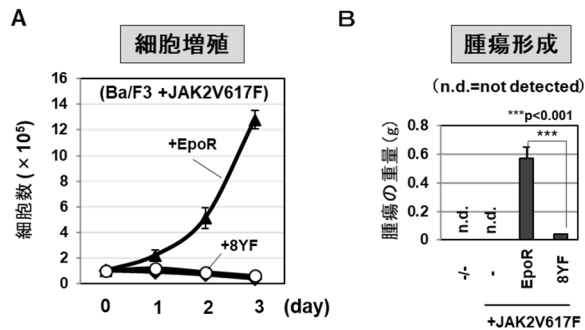


図1 JAK2変異体による細胞増殖、腫瘍形成におけるEpoRのリン酸化の必要性

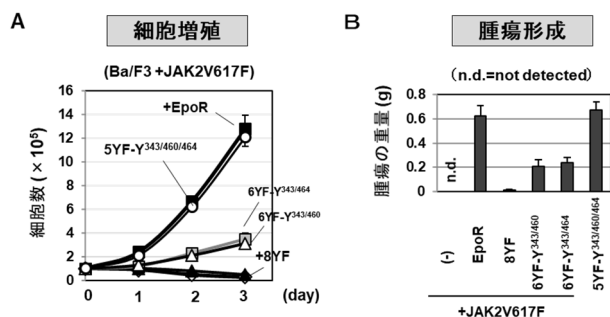


図2 JAK2変異体による細胞増殖誘導、腫瘍形成におけるEpoRのY343, Y460, Y464のリン酸化の必要性

した細胞は、弱い腫瘍形成能を示したが、5YF-Y343/460/464 変異体を共発現した細胞は、EpoR を共発現した細胞と同程度の腫瘍形成能を持つことが明らかになった (図 2B)。以上の結果より、JAK2V617F 変異体は、EpoR のリン酸化 Y343、Y460、Y464 を介して、発がんシグナルを誘導することが明らかになった。

(3) JAK2V617F 変異体が EpoR の Y343, Y460, Y464 のリン酸化を介して誘導する発がんシグナル機構を解析するために、JAK2V617F 変異体と共に、EpoR、8YF 変異体、7YF-Y343 変異体、7YF-Y460 変異体、7YF-Y464 変異体、5YF-Y343/460/464 変異体を発現した Ba/F3 細胞を作製した。EpoR および各 EpoR 変異体を免疫沈降後、イムノプロット法により結合分子を解析した。その結果、JAK2V617F 変異体発現細胞において、転写因子 STAT5 が、EpoR のリン酸化 Y343 および Y460 に結合することが明らか

になった。また、MEK-ERK 経路の活性化に重要なアダプター分子 Grb2 は、EpoR のリン酸化 Y460 に結合することが明らかになった (図 3)。さらに、JAK2V617F 変異体と各 EpoR 変異体を共発現した細胞における STAT5 や ERK のリン酸化をイムノプロット法により検討した結果、JAK2V617F 変異体による STAT5 のリン酸化には、EpoR の Y343, Y460, Y464 のリン酸化が必要であることを見

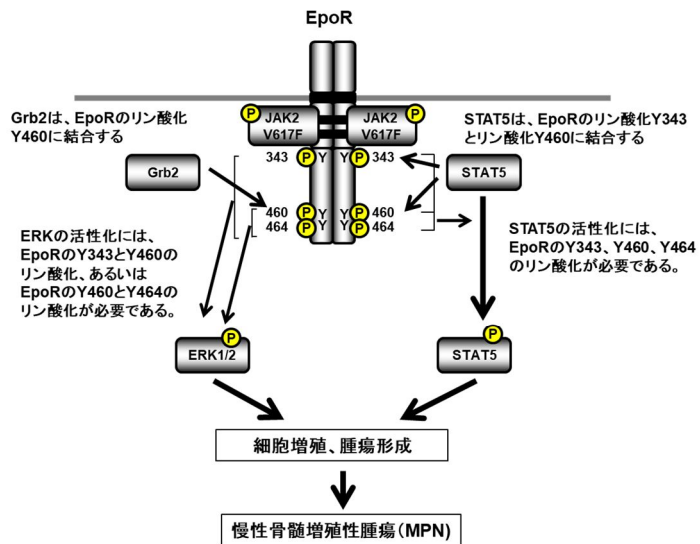


図3 JAK2変異体によるEpoRのリン酸化Y343, Y460, Y464を介した発がんシグナル

出した。一方、JAK2V617F 変異体による ERK のリン酸化には、EpoR の Y343 と Y460 のリン酸化、あるいは Y460 と Y464 のリン酸化が必要であることが明らかになった (図 3)。

(4) JAK2V617F 変異体による EpoR を介したシグナル伝達機構を理解するために、JAK2V617F 変異体発現細胞を用いて、EpoR 複合体の精製を行った。質量分析により、EpoR 結合分子を同定した結果、STAT5 に加えて、サイトカインシグナルの抑制因子である CIS が EpoR に結合することを見出した。JAK2V617F 変異体と共に、各 EpoR 変異体を発現した Ba/F3 細胞を用いて、免疫沈降-イムノプロット法を行った結果、CIS は EpoR のリン酸化 Y401 に結合することが明らかになった (図 4)。

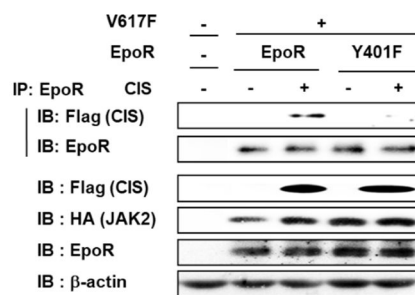


図4 JAK2変異体発現細胞におけるCISとEpoRのリン酸化Y401との結合

(5) CIS は、中央に SH2 ドメインを有し、リン酸化チロシン残基と結合することが知られている。JAK2V617F 変異体と EpoR を共発現した Ba/F3 細胞 (JAK2V617F/EpoR 細胞) に、CIS および SH2 ドメインの機能を欠失した CIS 変異体 (R107E) を強制発現し、JAK2V617F 変異体による発がんシグナルにおける CIS の役割を検討した。CIS の強制発現により、JAK2V617F/EpoR 細胞の増殖能は有意に抑制された。それに対して、CIS 変異体 (R107E) の強制発現は、JAK2V617F/EpoR

細胞の増殖能に影響を及ぼさなかった (図 5A)。また、CIS の強制発現は、JAK2V617F 変異体による腫瘍形成を顕著に抑制したが、CIS 変異体 (R107E) の強制発現は、JAK2V617F 変異体による腫瘍形成に影響を及ぼさなかった (図 5B)。さらに、CIS に対する shRNA を導入し、CIS の発現を低下すると、JAK2V617F/EpoR 細胞の増殖能が亢進することを観察した。以上の結果より、CIS は SH2 ドメインを介して、EpoR のリン酸化 Y401 に結合し、JAK2V617F 変異体による発がんシグナルに対して抑制的に機能することが明らかになった。

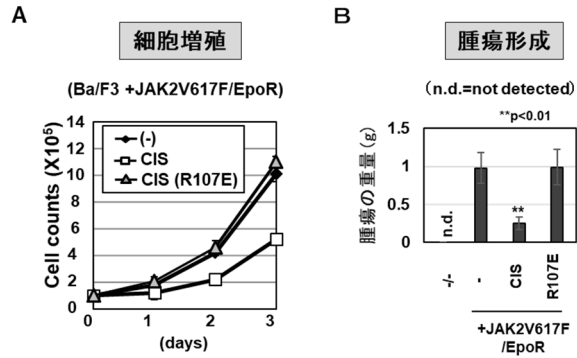


図5 JAK2変異体による細胞増殖、腫瘍形成に及ぼすCISの抑制効果

(6) CIS、CIS 変異体 (R107E) および CIS に対する shRNA を発現した JAK2V617F/EpoR 細胞を用いて、JAK2V617F 変異体の下流シグナル分子である STAT5、ERK のリン酸化に及ぼす CIS の影響を検討した。CIS の強制発現は、JAK2V617F 変異体による STAT5、ERK のリン酸化を抑制したが、CIS 変異体 (R107E) の強制発現は、これらの分子のリン酸化に影響を及ぼさなかった。また、shRNA を用いた CIS の発現抑制により、JAK2V617F/EpoR 細胞における STAT5、ERK のリン酸化は増強された。以上の結果より、CIS は EpoR と結合することにより、JAK2V617F 変異体による STAT5、ERK の活性化を阻害し、発がんシグナルを抑制することが示唆された (図 6)。

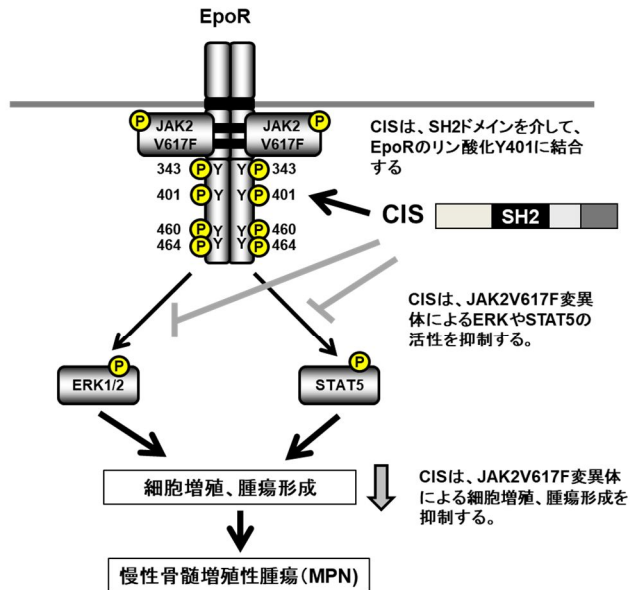


図6 JAK2変異体による発がんシグナルに対するCISの抑制機構

本研究を通して、JAK2V617F 変異体が誘導する発がんシグナルには、EpoR の発現が必須であることが明らかになった。EpoR は JAK2V617F 変異体によりリン酸化され、発がんシグナルを正にも負にも制御する足場タンパク質として機能し、JAK2V617F 変異体による形質転換能が複雑に制御されていることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Funakoshi-Tago M, Yu S, Kushida A, Takeuchi K, Tamura H.	4. 巻 6(3)
2. 論文標題 Kampo medicines, Rokumigan, Hachimijiogan, and Goshajinkigan, significantly inhibit glucagon-induced CREB activation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e03598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e03598.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Funakoshi-Tago, Nonaka Y, Tago K, Takeda M, Ishihara Y, Sakai A, Matsutaka M, Kobata K, Tamura H.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Pyrocatechol, a component of coffee, suppresses LPS-induced inflammatory responses by inhibiting NF- κ B and activating Nrf2.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 2584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59380-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakazawa Y, Aoki M, Ishiwa S, Morishita N, Endo S, Nagai N, Yamamoto N, Funakoshi-Tago M, Tamura H.	4. 巻 21(3)
2. 論文標題 Oral intake of glucosyl hesperidin ameliorates selenite induced cataract formation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Med Rep.	6. 最初と最後の頁 1258-1266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2020.10941.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Uchihara Y, Komori R, Tago K, Tamura H, Funakoshi-Tago M.	4. 巻 170
2. 論文標題 Methotrexate significantly induces apoptosis by inhibiting STAT3 activation in NPM-ALK-positive ALCL cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 113666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2019.113666	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara Y, Ohe T, Mashino T, Kidokoro T, Tago K, Tamura H, Funakoshi-Tago M.	4. 巻 71(6)
2. 論文標題 N-Acetyl cysteine prevents activities of STAT3 inhibitors, Stattic and BP-1-102 independently of its antioxidant properties.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacol Rep.	6. 最初と最後の頁 1067-1078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharep.2019.05.021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tago K, Funakoshi-Tago M, Ohta S, Kawata H, Saitoh H, Horie H, Aoki-Ohmura C, Yamauchi J, Tanaka A, Matsugi J, Yanagisawa K.	4. 巻 13(11)
2. 論文標題 Oncogenic Ras mutant causes the hyperactivation of NF- B via acceleration of its transcriptional activation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Oncol.	6. 最初と最後の頁 2493-2510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.12580.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Funakoshi-Tago M, Tsuruya R, Ueda F, Ishihara A, Kasahara T, Tamura H, Tago K.	4. 巻 123
2. 論文標題 Tyrosine-phosphorylated SOCS3 negatively regulates cellular transformation mediated by the myeloproliferative neoplasm-associated JAK2 V617F mutant.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cytokine.	6. 最初と最後の頁 154753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2019.154753.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakazawa Y, Ishimori N, Oguchi J, Nagai N, Kimura M, Funakoshi-Tago M, Tamura H.	4. 巻 17(2)
2. 論文標題 Coffee brew intake can prevent the reduction of lens glutathione and ascorbic acid levels in HFD-fed animals.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Ther Med.	6. 最初と最後の頁 1420-1425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2018.7092	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakakura A, Pauze M, Namiki A, Funakoshi-Tago M, Tamura H, Hanaya K, Higashibayashi S, Sugai T.	4. 巻 83(2)
2. 論文標題 Chemoenzymatic synthesis of hydroxytyrosol monoesters and their suppression effect on nitric oxide production stimulated by lipopolysaccharides.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem.	6. 最初と最後の頁 185-191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1530970.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Funakohi-Tago M, Sakata T, Fujiwara S, Sakakura A, Sugai T, Tago K, Tamura H.	4. 巻 834
2. 論文標題 Hydroxytyrosol butyrate inhibits 6-OHDA-induced apoptosis through activation of the Nrf2/HO-1 axis in SH-SY5Y cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 246-256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2018.07.043.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuyama K, Kakio S, Nakazawa Y, Kobata K, Funakoshi-Tago M, Suzuki T, Tamura H.	4. 巻 62(21)
2. 論文標題 Roasted Coffee Reduces α -Amyloid Production by Increasing Proteasomal α -Secretase Degradation in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Nutr Food Res.	6. 最初と最後の頁 e1800238.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mnfr.201800238.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Niino T, Tago K, Yasuda D, Takahashi K, Mashino T, Tamura H, Funakoshi-Tago M.	4. 巻 155
2. 論文標題 A 5-hydroxyoxindole derivative attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the p38-Nrf2 signaling axis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 182-197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2018.06.021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara Y, Tago K, Taguchi H, Narukawa Y, Kiuchi F, Tamura H, Funakoshi-Tago M.	4. 巻 154
2. 論文標題 Taxodione induces apoptosis in BCR-ABL-positive cells through ROS generation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 357-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2018.05.018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakazawa Y, Pauze M, Fukuyama K, Nagai N, Funakoshi-Tago M, Sugai T, Tamura H.	4. 巻 18(1)
2. 論文標題 Effect of hesperetin derivatives on the development of selenite induced cataracts in rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Med Rep.	6. 最初と最後の頁 1043-1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2018.9045.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara Y, Kidokoro T, Tago K, Mashino T, Tamura H, Funakoshi-Tago M.	4. 巻 825
2. 論文標題 A major component of vitamin E, α -tocopherol inhibits the anti-tumor activity of crizotinib against cells transformed by EML4-ALK.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2018.02.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara Y, Kidokoro T, Tago K, Mashino T, Tamura H, Funakoshi-Tago M.	4. 巻 825
2. 論文標題 A major component of vitamin E, α -tocopherol inhibits the anti-tumor activity of crizotinib against cells transformed by EML4-ALK.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2018.02.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tago K, Ohta S, Kashiwada M, Funakoshi-Tago M, Matsugi J, Tominaga SI, Yanagisawa K.	4. 巻 3
2. 論文標題 ST2 gene products critically contribute to cellular transformation caused by an oncogenic Ras mutant.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heliyon.	6. 最初と最後の頁 e00436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2017.e00436.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawashima A, Karasawa T, Tago K, Kimura H, Kamata R, Usui-Kawanishi F, Watanabe S, Ohta S, Funakoshi-Tago M, Yanagisawa K, Kasahara T, Suzuki K, Takahashi M.	4. 巻 199
2. 論文標題 ARH2 Ubiquitinates NLRP3 and Negatively Regulates NLRP3	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 3614-3622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700184.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara Y, Ueda F, Tago K, Nakazawa Y, Ohe T, Mashino T, Yokota S, Kasahara T, Tamura H, Funakoshi-Tago M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Alpha-tocopherol attenuates the anti-tumor activity of crizotinib against cells transformed by NPM-ALK.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0183003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0183003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama T, Funakoshi-Tago M, Tamura H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Coffee reduces KRAS expression in Caco-2 human colon carcinoma cells via regulation of miRNAs.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Onco Lett.	6. 最初と最後の頁 1109-1114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.6227.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maki C, Funakoshi-Tago M, Aoyagi R, Ueda F, Kimura M, Kobata K, Tago K, Tamura H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Coffee extract inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by interrupting insulin signaling through the downregulation of IRS1.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0173264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0173264.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tago K, Ohta S, Funakoshi-Tago M, Aoki-Ohmura C, Matsugi J, Tominaga SI, Yanagisawa K.	4. 巻 7
2. 論文標題 STAT3 and ERK pathways are involved in cell growth stimulation of the ST2/IL1RL1 promoter.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 293-302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12192.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishimori N, Oguchi J, Nakazawa Y, Kobata K, Funakoshi-Tago M, Tamura H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Roasting Enhances the Anti-Cataract Effect of Coffee Beans: Ameliorating Selenite-Induced Cataracts in Rats.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr Eye Res.	6. 最初と最後の頁 864-870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02713683.2016.1262877.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Funakoshi-Tago M, Moriwaki T, Ueda F, Tamura H, Kasahara T, Tago K.	4. 巻 31
2. 論文標題 Phosphorylated CIS suppresses the Epo or JAK2 V617F mutant-triggered cell proliferation through binding to EpoR.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Signal.	6. 最初と最後の頁 41-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig.2016.12.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda F, Tago K, Tamura H, Funakoshi-Tago M.	4. 巻 292
2. 論文標題 Three Tyrosine Residues in the Erythropoietin Receptor Are Essential for Janus Kinase 2 V617F Mutant-induced Tumorigenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 1826-1846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.749465.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Moritake H, Obara M, Saito Y, Kashimada A, Takagi M, Funakoshi-Tago M, Fukuyama T, Yoshioka M, Inoue A, Komatsu H, Nishitoh H, Kataoka H, Nuno H.	4. 巻 30
2. 論文標題 A mouse model reveals that Mfsd2a is critical for unfolded protein response upon exposure to tunicamycin.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Cell.	6. 最初と最後の頁 88-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-016-0153-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakazawa Y, Oka M, Funakoshi-Tago M, Tamura H, Takehana M.	4. 巻 42
2. 論文標題 The Extracellular C-loop Domain Plays an Important Role in the Cell Adhesion Function of Aquaporin 0.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr Eye Res.	6. 最初と最後の頁 617-624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02713683.2016.1217547.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 内原 脩貴、多胡 めぐみ、多胡 憲治、田村 悦臣
2. 発表標題 NPM-ALK発現細胞におけるEBP2を介した形質転換の分子機構の解析
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城所 孝幸、上田 史仁、多胡 憲治、多胡 めぐみ、田村 悦臣
2. 発表標題 G-CSF受容体を介したJAK2V617F変異体による細胞増殖誘導機構の解析
3. 学会等名 日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原 聖、新野 智美、安田 大輔、高橋 恭子、増野 匡彦、多胡 憲治、多胡 めぐみ、田村 悦臣
2. 発表標題 5-Hydroxyoxindole誘導体による抗炎症作用機序の解析
3. 学会等名 日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小森麗子、内原脩貴、多胡めぐみ、田村悦臣
2. 発表標題 Methotrexate によるNPM-ALK 発現細胞のアポトーシス誘導機構
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原聖、新野智美、安田大輔、高橋恭子、増野匡彦、多胡憲治、多胡めぐみ
2. 発表標題 5-Hydroxyoxindole 誘導体によるLPS シグナル伝達抑制機構
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅野颯太、内原脩貴、多胡めぐみ、田村悦臣
2. 発表標題 EML4-ALK 発現細胞におけるCIS/SOCS ファミリーの発現
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内原脩貴、多胡めぐみ、多胡憲治、田村悦臣
2. 発表標題 核小体に局在するNPM-AKの結合分子の同定
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多胡 憲治、多胡 めぐみ、太田 聡、河田 浩敏、堀江 久永、齊藤 博司、山内 淳司、田中 亨、松儀 実広、柳澤 健
2. 発表標題 がん化型Ras変異体はp38-MSK1/2経路を介してNF- κ B活性化を増強する
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木めぐみ、並木淳裕、須貝威、中澤洋介、多胡めぐみ、田村悦臣
2. 発表標題 オリブ含有成分Hydroxytyrosol のエステル誘導体を示す抗炎症作用機序の解析
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松高 茉里、多胡めぐみ、多胡憲治、古旗賢二、田村悦臣
2. 発表標題 抗炎症を示すコーヒー含有成分の同定
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 戸田 恵里花、内原脩貴、多胡めぐみ、多胡憲治、田村悦臣
2. 発表標題 白血病原因遺伝子産物BCR-ABL発現細胞に対するmethotrexateの影響
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内原脩貴、多胡めぐみ、多胡憲治、田口 英俊、成川 祐次、木内 文之、田村悦臣
2. 発表標題 TaxodioneによるROSを介したBCR-ABL陽性がん細胞のアポトーシス誘導
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多胡憲治、多胡めぐみ、太田聡、大村千尋、松儀 実広、柳澤 健
2. 発表標題 新規K-Ras変異体は独特なシグナル伝達系を介して細胞のがん化を誘導する
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊勢田昂成、迫ゆうか、内原脩貴、多胡憲治、多胡めぐみ、田村悦臣
2. 発表標題 MethotrexateによるBCR-ABL陽性白血病細胞のアポトーシス誘導機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内原脩貴、小森麗子、大藏晃、多胡めぐみ、多胡憲治、田村悦臣
2. 発表標題 NPM - ALK発現細胞におけるメトトレキサートによるアポトーシス誘導機構
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊嶋直樹、松高茉莉、古旗賢二、多胡憲治、多胡めぐみ、田村悦臣
2. 発表標題 抗炎症作用を示すコーヒー含有成分の同定
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大藏晃、内原脩貴、多胡憲治、多胡めぐみ、田村悦臣
2. 発表標題 MethotrexateによるJAK-STAT経路の阻害機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林亮太、音羽遼太郎、青木美紀、中澤洋介、多胡めぐみ、田村悦臣
2. 発表標題 コーヒーの抗白内障効果の分子メカニズムの解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内原脩貴、多胡めぐみ、田口 英俊、成川 佑次、木内 文之、多胡 憲治、田村 悦臣
2. 発表標題 ジテルベン taxodioneによるBCR-ABL発現細胞のアポトーシス誘導機構の解析
3. 学会等名 平成29年度日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尤聖澁、串田祥、竹内一翔、多胡めぐみ、田村悦臣
2. 発表標題 糖尿病に適用される漢方薬のグルカゴン作用に対する影響
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 李チン、多胡めぐみ、中澤洋介、田村悦臣
2. 発表標題 MCF-7 細胞におけるエストロゲン受容体の発現に対するコーヒーの影響
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 多胡 憲治、多胡 めぐみ、太田 聡、大村 千尋、松儀 実広、柳澤 健
2. 発表標題 KRasタンパク質のC末端側における新規の点変異は特異な生化学的特性と細胞がん化能を示す
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福山 和也、垣尾 将太、古旗 賢二、鈴木 利治、多胡 めぐみ、田村 悦臣
2. 発表標題 コーヒーは神経芽細胞腫においてプロテアソームを活性化することによってBACE1のタンパク発現を抑制する。
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内原 脩貴、多胡 めぐみ、多胡 憲治、田村 悦臣
2. 発表標題 NPM-ALKの細胞内局在制御機構の解析
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤原 聖、坂田 知紀、坂倉 彩香、須貝 威、多胡 めぐみ、田村 悦臣
2. 発表標題 オリブ含有hydroxytyrosol のエステル誘導体によるパーキンソン病改善効果
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中澤 洋介、Paوزه MARTIN、長井 紀章、多胡 めぐみ、須貝 威、田村 悦臣
2. 発表標題 ヘスベレチンおよびその誘導体の白内障予防効果の検討
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 正太、中澤 洋介、福山 和也、石森 奈奈、小口 潤、多胡 めぐみ、田村 悦臣
2. 発表標題 コーヒーによる肥満誘導白内障予防効果の検討
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----