慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	慢性骨髄増殖性腫瘍の発症における双生児分子STAT5A、STAT5Bの生理的意義の解明
Sub Title	Elucidation of the physiological significance of twin molecules STAT5A and STAT5B in the onset of chronic myeloproliferative neoplasms
Author	多胡, めぐみ(Tago, Megumi)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2022
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	慢性骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasm; MPN）の原因遺伝子産物であるチロシンキナーゼJAK2の点変異体 (V617F) は、転写因子STAT5の活性化を介して、形質転換能を示す強力ながん遺伝子産物である。STAT5には、第17番染色体の異なる遺伝子座にコードされるSTAT5AおよびSTAT5Bと呼ばれる二つの分子種が存在する。STAT5AとSTAT5Bは、アミノ酸配列において90%の高い相同性を示すため、同一の機能を有する「双生児分子」であると考えられてきた。しかし、各ノックアウトマウスの所見より、STAT5AとSTAT5Bには機能的な差異が存在することが示唆された。しかし、現在まで、JAK2V617F変異体による発がんシグナルにおけるSTAT5AおよびSTAT5Bの機能の違いについては報告されていない。 本研究では、JAK2V617F変異体発現Ba/F3細胞 (VF-Ba/F3細胞) およびJAK2V617F変異を有するMPN患者由来HEL細胞を用いて、shRNAにより特異的にSTAT5AおよびSTAT5Bをノックダウンすることにより、JAK2変異体による細胞増殖や遺伝子発現に及ぼすSTAT5A、STAT5Bの役割を検討した。VF-Ba/F3細胞やHEL細胞では、STAT5A、STAT5Bが核内に局在しており、STAT5A、STAT5Bが共に活性化されていると考えられた。一方、STAT5Aのノックダウンは、VF-Ba/F3細胞やHEL細胞の増殖能をわずかに抑制しただけであったが、STAT5Bのノックダウンはこれらの細胞の増殖能を顕著に抑制した。また、VF-Ba/F3細胞やHEL細胞において、STAT5の標的遺伝子として知られるc-Myc、Pim、CISのmRNA発現は、STAT5Aのノックダウンによりほとんど変化しなかったが、STAT5Bのノックダウンにより顕著に抑制された。以上の結果より、JAK2変異体による発がん誘導において、STAT5Bの寄与が大きいことが明らかになった。 A point mutant of a tyrosine kinase JAK2 (JAK2 V617F) is the causative gene product of myeloproliferative neoplasm (MPN). JAK2 V617F mutant exhibits potent transforming activity through the activation of the transcription factor STAT5. There are two molecular species in STAT5 called STAT5A and STAT5B, which are encoded at different loci on chromosome 17. STAT5A and STAT5B have been considered to be "twin molecules" with the same function because of their high homology in amino acid sequences. However, the reported phenotype of each knockout mouse suggested that there was a functional difference between STAT5A and STAT5B. In this study, we initially established the Ba/F3 cells expressing JAK2V617F mutant (VF-Ba/F3 cells) and the MPN patients-derived HEL cells, in which STAT5 or STAT5 was specifically knocked down by each shRNA. Using these cells, we investigated the roles of STAT5A and STAT5 in JAK2V617F mutant-induced cell proliferation and gene expression. In VF-Ba/F3 cells and HEL cells, both STAT5A and STAT5B are localized in the nucleus, suggesting that both STAT5A and STAT5B are activated in these cells. On the other hand, the knockdown of STAT5A only slightly suppressed the proliferation of these cells, whereas the knockdown of STAT5B markedly suppressed them. In VF-Ba / F3 cells and HEL cells, the mRNA expression of c-Myc, Pim, and CIS, which are known as STAT5 target genes, was hardly changed by the knockdown of STAT5A, but was remarkably suppressed by the knockdown of STAT5B. These results suggest that that STAT5B but not STAT5A contributed significantly to the JAK2V617F mutant-induced transforming activity.
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002-0017

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.

2022 年 3 月 29 日

2021 年度　福澤基金研究補助研究成果実績報告書

研究代表者	所属	薬学部	職名	教授	補助額	1,500　千円
	氏名	多胡 めぐみ	氏名（英語）	Megumi Tago		

研究課題（日本語）

慢性骨髄増殖性腫瘍の発症における双生児分子 STAT5A、STAT5B の生理的意義の解明

研究課題（英訳）

Elucidation of the physiological significance of twin molecules STAT5A and STAT5B in the onset of chronic myeloproliferative neoplasms

研究組織

氏　名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
多胡　めぐみ（Megumi Tago）	薬学部・衛生化学講座・教授
上田　史仁（Fumihito Ueda）	薬学部・衛生化学講座・助教
Lin Xin（Xin Lin）	薬学部・衛生化学講座・博士課程 1 年
迫　ゆうか（Yuka Sako）	薬学部・衛生化学講座・修士課程 1 年

１．研究成果実績の概要

慢性骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasm; MPN）の原因遺伝子産物であるチロシンキナーゼ JAK2 の点変異体（V617F）は、転写因子 STAT5 の活性化を介して、形質転換能を示す強力ながん遺伝子産物である。STAT5 には、第 17 番染色体の異なる遺伝子座にコードされる STAT5A および STAT5B と呼ばれる二つの分子種が存在する。STAT5A と STAT5B は、アミノ酸配列において 90%の高い相同性を示すため、同一の機能を有する「双生児分子」であると考えられてきた。しかし、各ノックアウトマウスの所見より、STAT5A と STAT5B には機能的な差異が存在することが示唆された。しかし、現在まで、JAK2V617F 変異体による発がんシグナルにおける STAT5A および STAT5B の機能の違いについては報告されていない。
本研究では、JAK2V617F 変異体発現 Ba/F3 細胞（VF-Ba/F3 細胞）および JAK2V617F 変異を有する MPN 患者由来 HEL 細胞を用いて、shRNA により特異的に STAT5A および STAT5B をノックダウンすることにより、JAK2 変異体による細胞増殖や遺伝子発現に及ぼす STAT5A、STAT5B の役割を検討した。VF-Ba/F3 細胞や HEL 細胞では、STAT5A、STAT5B が核内に局在しており、STAT5A、STAT5B が共に活性化されていると考えられた。一方、STAT5A のノックダウンは、VF-Ba/F3 細胞や HEL 細胞の増殖能をわずかに抑制しただけであったが、STAT5B のノックダウンはこれらの細胞の増殖能を顕著に抑制した。また、VF-Ba/F3 細胞や HEL 細胞において、STAT5 の標的遺伝子として知られる c-Myc、Pim、CIS の mRNA 発現は、STAT5A のノックダウンによりほとんど変化しなかったが、STAT5B のノックダウンにより顕著に抑制された。以上の結果より、JAK2 変異体による発がん誘導において、STAT5B の寄与が大きいことが明らかになった。

２．研究成果実績の概要（英訳）

A point mutant of a tyrosine kinase JAK2 (JAK2 V617F) is the causative gene product of myeloproliferative neoplasm (MPN). JAK2 V617F mutant exhibits potent transforming activity through the activation of the transcription factor STAT5. There are two molecular species in STAT5 called STAT5A and STAT5B, which are encoded at different loci on chromosome 17. STAT5A and STAT5B have been considered to be "twin molecules" with the same function because of their high homology in amino acid sequences. However, the reported phenotype of each knockout mouse suggested that there was a functional difference between STAT5A and STAT5B.

In this study, we initially established the Ba/F3 cells expressing JAK2V617F mutant (VF-Ba/F3 cells) and the MPN patients-derived HEL cells, in which STAT5 or STAT5 was specifically knocked down by each shRNA. Using these cells, we investigated the roles of STAT5A and STAT5 in JAK2V617F mutant-induced cell proliferation and gene expression. In VF-Ba/F3 cells and HEL cells, both STAT5A and STAT5B are localized in the nucleus, suggesting that both STAT5A and STAT5B are activated in these cells. On the other hand, the knockdown of STAT5A only slightly suppressed the proliferation of these cells, whereas the knockdown of STAT5B markedly suppressed them. In VF-Ba / F3 cells and HEL cells, the mRNA expression of c-Myc, Pim, and CIS, which are known as STAT5 target genes, was hardly changed by the knockdown of STAT5A, but was remarkably suppressed by the knockdown of STAT5B. These results suggest that that STAT5B but not STAT5A contributed significantly to the JAK2V617F mutant-induced transforming activity.

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）
武田健吾、初田航一、鷲見和也、多胡憲治、上田史仁、多胡めぐみ	慢性骨髄性白血病細胞における STAT5A/STAT5B の機能解析	第 65 回日本薬学会関東支部大会	2021 年9月 11 日