

Title	BCR-ABL阻害薬によるSTAT3の活性化を介した耐性獲得機序の解明および耐性克服法の開発
Sub Title	Elucidation of the mechanism of drug resistance acquired through STAT3 activation by BCR-ABL inhibitors and development of methods to overcome it
Author	多胡, めぐみ(Tago, Megumi)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	慢性骨髄性白血病 (CML) は、染色体転座により、融合型チロシンキナーゼBCR-ABLが発現することで発症する。BCR-ABLは恒常的に活性化しており、細胞の増殖や生存に重要な役割を果たす転写因子STAT5やERK、Aktなどのキナーゼを活性化し、強力ながん遺伝子産物として機能する。現在までに、BCR-ABL阻害薬を用いたCMLの治療法が確立され、CMLの予後は著しく改善された。しかしながら、近年、継続的なBCR-ABL阻害薬の投与において、耐性を示すCML細胞が出現することが明らかになり、問題となっている。 本研究で私達は、CML患者由来K562細胞において、3種類のBCR-ABL阻害薬 (Imatinib、Nilotinib、Dasatinib) が、BCR-ABLおよびその下流シグナル分子であるSTAT5、ERK、Aktの活性化を抑制する一方で、STAT3のチロシン残基 (Y705) のリン酸化を誘導し、活性化することを明らかにした。K562細胞において、shRNAを用いてSTAT3の発現を抑制すると、Imatinib、Nilotinib、Dasatinibに対する感受性が増強した。一方、K562細胞に、恒常的活性化型STAT3変異体を発現させると、Imatinib、Nilotinib、Dasatinibに抵抗性を示すことを観察した。したがって、BCR-ABL阻害薬自体が、STAT3を活性化することにより、CML細胞に耐性を賦与する可能性が示唆された。 STAT3のY705は、Srcファミリー、JAKファミリー、ALKなどのチロシンキナーゼによりリン酸化されることが報告されている。各チロシンキナーゼの阻害剤の影響を検討した結果、Imatinib、Nilotinib、DasatinibによるSTAT3のY705のリン酸化は、JAK2阻害剤であるRuxolotinibやCHZ868の処理により、顕著に抑制されることを見出した。さらに、Imatinib単独処理に比べて、ImatinibとRuxolotinibあるいはCHZ868の併用処理は、K562細胞の細胞死を有意に増強することを明らかにした。以上の研究を通して、私達は初めて、BCR-ABL阻害薬が、BCR-ABLによる発がん誘導シグナルを抑制するだけでなく、JAK2を介してSTAT3シグナルを活性化することにより、CML細胞に薬剤耐性を賦与することを見出した。また、BCR-ABL阻害薬とJAK2阻害剤との併用が、有効なCML治療法であることを示した。 Chronic myeloid leukemia (CML) is caused by the expression of the fusion tyrosine kinase BCR-ABL due to chromosomal translocation. BCR-ABL is constitutively activated and functions as a potent oncogene product, activating a transcription factor STAT5 and kinases ERK and Akt, which play important roles in cell proliferation and survival. To date, the treatment for CML using BCR-ABL inhibitors has been established, and the prognosis of CML has significantly improved. However, in recent years, it has been reported that CML cells to become resistant to the drug during the continuous administration of BCR-ABL inhibitors, which has become a problem. In this study, we found that the BCR-ABL inhibitors such as imatinib, nilotinib, and dasatinib, not only inhibited the activation of BCR-ABL and its downstream signaling molecules STAT5, ERK, and Akt, but also induced the phosphorylation of STAT3 at Y705 in CML patients-derived K562 cells. Suppression of STAT3 expression using shRNA significantly enhanced the sensitivity of K562 cells to Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib. On the other hand, the enforced expression of a constitutively active STAT3 mutant significantly reduced the sensitivity of K562 cells to Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib. Therefore, it was suggested that the BCR-ABL inhibitor itself may confer resistance to CML cells by activating STAT3. It has been reported that Y705 of STAT3 is phosphorylated by tyrosine kinases such as the Src family, JAK family, and ALK. As a result of examining the effects of inhibitors of each tyrosine kinase, the phosphorylation of Y705 of STAT3 induced by Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib was significantly suppressed by treatment with JAK2 inhibitors Ruxolotinib and CHZ868. Furthermore, it was revealed that the combined treatment of Imatinib and Ruxolotinib or CHZ868 significantly enhanced the cell death of K562 cells compared to the treatment with Imatinib alone. Through the above research, we found for the first time that BCR-ABL inhibitors not only suppresses the oncogenic signaling pathway activated by BCR-ABL, but also activate STAT3 signaling pathway through JAK2, thereby imparting drug resistance to CML cells. We also showed that the combined application of a BCR-ABL inhibitor and a JAK2 inhibitor is an effective treatment for CML.
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=KO12003001-20230001-0011

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.

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)