

Title	未分化大細胞リンパ腫における転写因子STAT3を介した発がん制御ネットワークの解明
Sub Title	Elucidation of tumor formation mechanism mediated by a transcription factor STAT3 in anaplastic large cell lymphoma
Author	多胡, めぐみ(Tago, Megumi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>未分化大細胞リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma ; ALCL) では、染色体転座により、がん遺伝子である融合型チロシンキナーゼ NPM-ALKが発現する。NPM-ALKは、転写因子STAT3の活性化を介して細胞がん化を誘導する。私達は、NPM-ALKが、転写因子 STAT3の705番目のチロシン残基 (Y705) や727番目のセリン残基 (S727) のリン酸化および685番目のリジン残基 (K685) のアセチル化を誘導することを見出した。NPM-ALKによる形質転換におけるSTAT3の翻訳後修飾の生理的意義を解明するために、shRNAによりSTAT3の発現を抑制したNPM-ALK発現Ba/F3細胞 (STAT3-KD細胞) に、STAT3のリン酸化やアセチル化を阻害した変異体 (Y705F, S727A, K685R) を再構成し、形質転換能を検討した。その結果、STAT3やS727Aの再構成はSTAT3-KD細胞の増殖能や腫瘍形成能を回復したが、Y705Fの再構成はSTAT3-KD細胞の増殖能や腫瘍形成能に影響を及ぼさなかった。一方、STAT3に比べて、K685Rの再構成は、STAT3-KD細胞の増殖能や腫瘍形成能を有意に増強することを明らかにした。さらに、RNAシークエンス解析を行った結果、NPM-ALKは、STAT3のY705のリン酸化を介して、形質転換能を示すセリン・スレオニンキナーゼPim2の遺伝子発現を誘導したが、STAT3のK685のアセチル化は、このPim2の発現誘導を抑制することを見出した。以上の結果より、NPM-ALKによる形質転換には、STAT3のY705のリン酸化が必須であることが明らかになった。また、STAT3のK685のアセチル化は、STAT3の活性化を阻害し、NPM-ALKによる形質転換に抑制的に働くことが示された。</p> <p>In anaplastic large cell lymphoma (ALCL), a fusion tyrosine kinase NPM-ALK appears by the chromosomal translocation. Although NPM-ALK induces cellular transformation through activation of a transcription factor STAT3, the detailed STAT3-mediated transforming mechanism has not been elucidated. In this study, we found that NPM-ALK induces phosphorylation of STAT3 at tyrosine residue (Y705) and serine residue (S727) and acetylation of STAT3 at lysine residue (K685). In order to elucidate the physiological significance of these post-translational modifications of STAT3, we constructed STAT3 mutants in which phosphorylation and acetylation is disturbed such as Y705F, S727A, and K685R. Then, we reconstituted these mutants in the Ba/F3 cells transformed by NPM-ALK in which the expression of STAT3 was suppressed by shRNA (STAT3-KD cells) and analyzed the transforming activity of these cells. Interestingly, whereas the reconstitution of STAT3 and S727A restored the proliferative and tumorigenesis ability of STAT3-KD cells, but the reconstitution of Y705F failed to restore them. On the other hand, the reconstitution of K685R significantly enhanced the proliferative and tumorigenesis ability of STAT3-KD cells as compared with STAT3. Furthermore, RNA sequence analysis revealed that NPM-ALK induced mRNA expression of a serine-threonine kinase Pim2 exhibiting transforming ability through the phosphorylation of STAT3 at Y705 and that the acetylation of STAT3 at K685 prevented its expression. Collectively, it was clarified that phosphorylation of STAT3 at Y705 is essential for NPM-ALK-induced transformation and that the acetylation of STAT3 at K685 suppresses NPM-ALK-induced transformation.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210088

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	教授	補助額	500 (特B)千円
	氏名	多胡 めぐみ	氏名 (英語)	Megumi Tago		

研究課題 (日本語)

未分化大細胞リンパ腫における転写因子 STAT3 を介した発がん制御ネットワークの解明

研究課題 (英訳)

Elucidation of tumor formation mechanism mediated by a transcription factor STAT3 in anaplastic large cell lymphoma

1. 研究成果実績の概要

未分化大細胞リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma ; ALCL) では、染色体転座により、がん遺伝子である融合型チロシンキナーゼ NPM-ALK が発現する。NPM-ALK は、転写因子 STAT3 の活性化を介して細胞がん化を誘導する。私達は、NPM-ALK が、転写因子 STAT3 の 705 番目のチロシン残基 (Y705) や 727 番目のセリン残基 (S727) のリン酸化および 685 番目のリジン残基 (K685) のアセチル化を誘導することを見出した。NPM-ALK による形質転換における STAT3 の翻訳後修飾の生理的意義を解明するために、shRNA により STAT3 の発現を抑制した NPM-ALK 発現 Ba/F3 細胞 (STAT3-KD 細胞) に、STAT3 のリン酸化やアセチル化を阻害した変異体 (Y705F, S727A, K685R) を再構成し、形質転換能を検討した。その結果、STAT3 や S727A の再構成は STAT3-KD 細胞の増殖能や腫瘍形成能を回復したが、Y705F の再構成は STAT3-KD 細胞の増殖能や腫瘍形成能に影響を及ぼさなかった。一方、STAT3 に比べて、K685R の再構成は、STAT3-KD 細胞の増殖能や腫瘍形成能を有意に増強することを明らかにした。さらに、RNA シークエンス解析を行った結果、NPM-ALK は、STAT3 の Y705 のリン酸化を介して、形質転換能を示すセリン・スレオニンキナーゼ Pim2 の遺伝子発現を誘導したが、STAT3 の K685 のアセチル化は、この Pim2 の発現誘導を抑制することを見出した。以上の結果より、NPM-ALK による形質転換には、STAT3 の Y705 のリン酸化が必須であることが明らかになった。また、STAT3 の K685 のアセチル化は、STAT3 の活性化を阻害し、NPM-ALK による形質転換に抑制的に働くことが示された。

2. 研究成果実績の概要 (英訳)

In anaplastic large cell lymphoma (ALCL), a fusion tyrosine kinase NPM-ALK appears by the chromosomal translocation. Although NPM-ALK induces cellular transformation through activation of a transcription factor STAT3, the detailed STAT3-mediated transforming mechanism has not been elucidated. In this study, we found that NPM-ALK induces phosphorylation of STAT3 at tyrosine residue (Y705) and serine residue (S727) and acetylation of STAT3 at lysine residue (K685). In order to elucidate the physiological significance of these post-translational modifications of STAT3, we constructed STAT3 mutants in which phosphorylation and acetylation is disturbed such as Y705F, S727A, and K685R. Then, we reconstituted these mutants in the Ba/F3 cells transformed by NPM-ALK in which the expression of STAT3 was suppressed by shRNA (STAT3-KD cells) and analyzed the transforming activity of these cells. Interestingly, whereas the reconstitution of STAT3 and S727A restored the proliferative and tumorigenesis ability of STAT3-KD cells, but the reconstitution of Y705F failed to restore them. On the other hand, the reconstitution of K685R significantly enhanced the proliferative and tumorigenesis ability of STAT3-KD cells as compared with STAT3. Furthermore, RNA sequence analysis revealed that NPM-ALK induced mRNA expression of a serine-threonine kinase Pim2 exhibiting transforming ability through the phosphorylation of STAT3 at Y705 and that the acetylation of STAT3 at K685 prevented its expression. Collectively, it was clarified that phosphorylation of STAT3 at Y705 is essential for NPM-ALK-induced transformation and that the acetylation of STAT3 at K685 suppresses NPM-ALK-induced transformation.

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)
Lin Xin、上田史仁、多胡憲治、多胡めぐみ	未分化大細胞リンパ腫における NPM-ALK による STAT3 のリン酸化を介した発がん制御機構	2021年度 日本生化学会関東支部例会	2021年6月19日
Lin Xin、上田史仁、多胡憲治、多胡めぐみ	融合型チロシンキナーゼ NPM-ALK による STAT3 を介した発がん誘導機構	第65回日本薬学会関東支部大会	2021年9月11日