



衛生化学講座 教授

多胡 めぐみ

タゴ メグミ

博士 (薬学)

Professor

Division of Hygienic Chemistry

TAGO Megumi

Ph.D. in Pharmacy

サイトカイン/JAK2/STAT5/
慢性骨髄増殖性腫瘍

Cytokine/JAK2/STAT5/
myeloproliferative neoplasm (MPN)

研究概要

サイトカインは、細胞の分化、増殖、細胞死を制御することで、生体の恒常性を維持する重要な情報伝達物質です。私達は、サイトカインが誘導するシグナル伝達系における中核的な機能を有する分子の一つであるJanus kinase 2 (JAK2) に注目して研究を行っています。JAK2は、サイトカイン受容体と結合し、シグナル伝達経路を担う非受容体型チロシンキナーゼです。

慢性骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasm; MPN) は、赤血球、白血球、血小板などの血球細胞の異常な増加が認められ、稀に骨髄性白血病へと病型が移行することが知られている疾患です。現在までに、MPN患者の大多数において、JAK2のJH2ドメインに点変異 (V617F) が認められることが報告されています (Fig.1)。

これまでに私達は、JAK2変異体が、がん遺伝子として機能することを見出し、その分子機構の解明を試みています。興味深いことに、JAK2変異体は、赤血球の分化・増殖を誘導するエリスロポエチン受容体 (EpoR) と協調的に作用し、発がんシグナルを誘導することが明らかになりました。さらに、JAK2変異体による発がんシグナルには、EpoRのチロシン残基 (Y343, Y460, Y464) のリン酸化を介した転写因子STAT5の活性化が重要であることを明らかにしてきました。また、JAK2変異体発現細胞は、転写因子c-Mycの発現を介して、細胞周期を制御するセリン・スレオニンキナーゼAurora kinase A (Aurka) の発現を誘導することにより、抗がん剤耐性を示すことを見出しています (Fig.2)。

しかしながら、JAK2の点変異が血球細胞の増殖制御機構の破綻を引き起こすメカニズムには未だ多くの不明な点が残されています。私達は、これからも、JAK2変異体のシグナル伝達経路の解析を通して、MPNの発症メカニズムの全貌を解明し、MPNの発症に関わる重要なシグナル分子を標的とした新たなMPN治療法の開発に貢献したいと考えています。

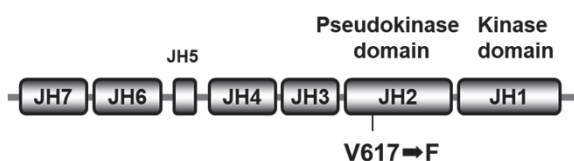


Fig.1 JAK2 V617F mutant

Janus kinase 2 (JAK2) is an essential non-receptor type tyrosine kinase for various cytokine signals. A somatic mutation (V617F) in JAK2 was identified in the majority of patients with myeloproliferative neoplasm (MPN). We clarified that the V617F mutation caused the constitutive activation of JAK2, exhibiting the cytokine-independent survival and proliferation of hematopoietic cells. In addition, we demonstrated that JAK2 mutant behaves as a potent oncogene product.

However, the mechanisms how JAK2 mutant provoked cellular transformation have not yet been elucidated. We aim at understanding onset mechanism of MPN by analyzing JAK2 mutant-induced signaling pathway.

Previously, we found that phosphorylation of EpoR at Y343, Y460, and Y464 is required for the JAK2 V617F mutant to exhibit its oncogenic activity through STAT5 activation. We also showed that the expression of Aurora kinase A (Aurka) through c-Myc expression exhibited resistance to anti-cancer drugs.

Our goal is to identify the critical signaling molecules in the JAK2 mutant-provoked tumorigenesis and found attractive targets for MPN therapy.

主な論文

- 1) Kawashima A *et al. J Immunol.* 2017 199(10):3614-3622
- 2) Uchihara Y *et al. PLoS One.* 2017 12(8):e0183003.
- 3) Funakoshi-Tago M *et al. Cell Signal.* 2017 Feb;31:41-57.
- 4) Ueda F *et al. J Biol Chem.* 2017 292(5):1826-1846.
- 5) Tago K *et al. Oncogene.* 2015 15;34(3):314-322.

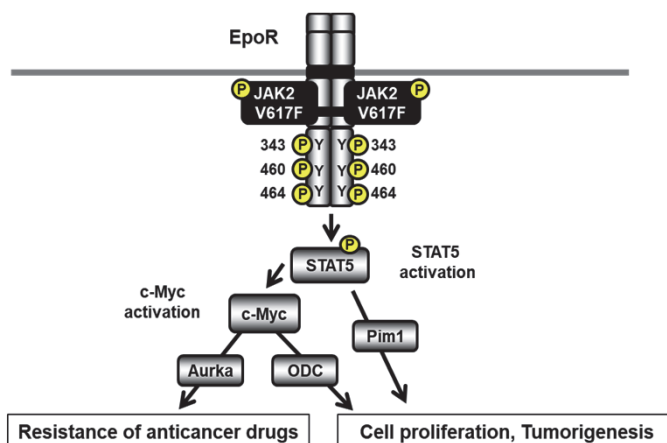


Fig.2 JAK2 V617F mutant-induced oncogenic signaling pathway