

AL08 慢性骨髄増殖性腫瘍の原因遺伝子JAK2V617F変異体の癌化シグナルの解析 Analysis of Oncogenic Signaling Pathway Induced by a Myeloproliferative Neoplasm-Associated JAK2 V617F Mutant

多胡 めぐみ (Megumi TAGO)

慶應義塾大学薬学部生化学講座 (Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Keio University)

チロシンキナーゼ JAK2 は、サイトカインのシグナル伝達において中心的な役割を担い、その制御機構の破綻が様々な疾患発症の原因となることが知られている。慢性骨髄増殖性腫瘍は、造血幹細胞の異常による多系統の血球増殖が見られるクローン性疾患であり、特徴的な臨床経過として、骨髄性白血病への病型移行が観察される。2005年に、慢性骨髄増殖性腫瘍の原因遺伝子として、JAK2点変異体 (V617F) が同定された。私達は、JAK2V617F 変異体が恒常的な活性化型を示し、同変異体の過剰発現が血球細胞の増殖因子非依存的な増殖を引き起こすことを見出した。また、JAK2V617F 変異体を発現したマウス血球細胞 Ba/F3 をヌードマウスに移植すると顕著な腫瘍形成が観察され、JAK2V617F 変異体が強力な癌遺伝子であることを明らかにした。しかしながら、現在まで、JAK2V617F 変異体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は不明であり、慢性骨髄増殖性腫瘍の発症機構を分子レベルで理解する上で、JAK2V617F 変異体のシグナル伝達経路を解析することは重要であると考えられる。これまでに、JAK2V617F 変異体が転写因子 STAT5 の恒常的な活性化を誘導すること、また、STAT5 が JAK2V617F 変異体による癌化シグナルに必要であることを明らかにしてきた。したがって、STAT5 の標的遺伝子が JAK2V617F 変異体による癌化シグナルの実行因子として機能する可能性が強くと唆され、JAK2V617F 変異体の細胞癌化シグナルにおいて不可欠な役割を担う STAT5 の標的遺伝子群を包括的に解析し、JAK2V617F 変異体による発癌シグナルの全貌を理解することを目的とした。

本研究では、DNA アレイにより、JAK2V617F 変異体が STAT5 の活性化を介して発現を誘導する遺伝子として、転写因子 c-Myc やその標的遺伝子であるポリアミン合成酵素 Ornithine decarboxylase (ODC) を同定した。c-Myc は、58番目のスレオニン残基 (T) が GSK-3 β によりリン酸化されることにより、ユビキチン-プロテアソーム系を介して分解されることが報告されている。野生型 c-Myc に比べて、リン酸化を抑制した T58A 変異体が高い細胞増殖能および腫瘍形成能を示すことが明らかとなった。また、JAK2V617F 変異体発現細胞では、恒常的に活性化されたセリン・スレオニンキナーゼ Akt が GSK-3 β をリン酸化し、不活性化していることを見出した。以上の結果から JAK2V617F 変異体発現細胞において、c-Myc は転写レベルだけでなく、GSK-3 β の不活性化を介したタンパク質安定化によっても、その発現が複雑に制御されることが明らかになった。また、c-Myc のノックダウンは、JAK2V617F 変異体発現細胞の生存能や増殖能を顕著に阻害することを見出した。したがって、c-Myc の標的遺伝子が JAK2V617F 変異体の癌化シグナルにおける実行因子として機能する可能性が極めて高いと考えられ、次に ODC の機能に着目した。ODC の特異的阻害剤 Difluoromethylornithine (DFMO) は、JAK2 変異体発現細胞の G0/G1 期における細胞周期の停止を誘導した。さらに、JAK2 変異体発現細胞を移植したヌードマウスに DFMO を自由飲水により投与すると、腫瘍形成が抑制され生存日数の延長が観察された。以上の結果より、ODC が慢性骨髄増殖性腫瘍の新たな治療標的分子となる可能性が期待された。

これまでの JAK2V617 変異体に関する研究は、同一の点変異が種々の病気において認められることを示した疫学的研究がほとんどであり、JAK2V617 変異体の細胞内シグナル伝達機構を詳細に解析した研究は少ない。本研究を通し、私達は、JAK2V617F 変異体による癌化シグナルには、転写因子 STAT5 および STAT5 により発現が誘導される c-Myc の標的遺伝子が重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。今後、複雑な JAK2V617F 変異体のシグナル伝達経路のネットワークを解明することにより、慢性骨髄増殖性腫瘍の発症機序を明らかにするだけでなく、シグナル分子を標的とした疾患の予防・診断・治療の研究開発の一助となることを期待している。