

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和2年4月7日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 京都府立医科大学
職 名 助教
研究代表者 奥田 恵子

下記のとおり令和元年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:19009)

1. 共同研究課題名	ARG チロシンキナーゼによる白血病発症機構の解明			
2. 共同研究目的	活性型 ARG 特異的に結合する細胞内蛋白を同定し、白血病発症における役割を明らかにする。また、研究成果を白血病治療における新しい分子標的の同定に繋げていく。			
3. 共同研究期間	平成31年4月1日 ～ 令和2年3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 奥田 恵子	医学研究科 分子診断・治療医学	助教	細胞実験の実施・解析、および研究総括	
(分担研究者)				
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	遺伝子情報分野	氏 名	小田 司

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

ARG は、慢性骨髄性白血病の原因遺伝子である ABL と非常に高いホモロジーを持つチロシンキナーゼで、ABL と同様に染色体転座により恒常的に活性化して白血病を引き起こす。しかし、その白血病タイプは ABL によるものと違うことから、ARG は ABL と異なる標的蛋白や発がん機構を有すると考えられる。申請者は小田博士と共同研究をおこない、転写因子 STAT3 が、活性型 ARG に特異的に結合し、リン酸化されることを見出した。本研究では、まず、種々の ARG 変異体を作製し、酵母ツーハイブリッド法で STAT3 結合部位を明らかにする。次に ABL と比較検討して、発ガン機構における ARG-STAT3 結合役割を明らかにする。

7. 共同研究の成果

- ARG、あるいは ABL が活性化している細胞では、STAT3 がチロシンリン酸化されていることが知られている。SH2 domain, kinase domain を含む ARG は STAT3 と直接結合したが、これに相当する ABL は STAT3 と結合しなかった。したがって、STAT3 は、ABL でなく、ARG に直接結合する基質と考えられた。
- チロシンリン酸化活性を持たない ARG 変異体は STAT3 と結合しなかったことから、ARG-STAT3 結合には ARG の kinase 活性が必要であることが分かった。
- STAT3 は ARG kinase domain に結合したことから、ARG kinase domain 内に存在する自己リン酸化したリン酸化チロシンに、STAT3 の SH2 domain が結合することが示唆された。一方、STAT3 は ABL kinase domain に結合しなかった。
- ARG の SH2 domain を ABL kinase に付けると STAT3 への結合が検出された。この結果は、リン酸化した STAT3 に ARG の SH2 domain が結合する可能性を示唆した。

ARG と STAT3 の結合様式には

- 1) STAT3 の SH2 domain-ARG kinase domain のリン酸化チロシン
 - 2) ARG の SH2 domain-STAT3 のリン酸化チロシンの 2 箇所
- で結合している可能性がある。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

なし