

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		乳癌における腫瘍悪性化の分子機構と治療への応用展開			
研究テーマ (欧文) AZ		Elucidation for molecular mechanisms of breast cancer cell transformation			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)ヨシダ	名)キヨツグ	研究期間 B	2012 ~ 2014 年
	漢字 CB	吉田	清嗣	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	Yoshida	Kiyotsugu	研究機関名	東京慈恵会医科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京慈恵会医科大学 大学生化学講座・教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>上皮間葉転換は、細胞間接着因子である E-cadherin の発現が失われ、上皮細胞が間葉系細胞様の性質を獲得する現象である。上皮間葉転換を制御する因子として転写因子 Snail が重要といわれている。一方、リン酸化酵素 dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2 (DYRK2) はこれまでの研究で乳癌の浸潤に関与する可能性が示唆されてきた。DYRK2 と Snail、そして上皮間葉転換の関連についてはこれまでに報告はなく、本研究を通して検討を行った。MCF-7 細胞内の DYRK2 の発現を RNA 干渉により抑えると、Snail の分解が止まり細胞内に蓄積し、E-cadherin の発現が抑制され浸潤能が顕著に増加した。一方 MDA-MB-231 においては DYRK2 の過剰発現により浸潤能が低下した。In vitro kinase assay において DYRK2 は Snail の 104 番目のセリンをリン酸化し、リン酸化は Snail のプロテアソームによる分解を促進していることが示唆された。移植実験においては、DYRK2 抑制細胞では骨転移・肺転移が認められた。実際の乳癌組織内においても、DYRK2 が低発現の組織では、遠隔転移再発が有意に多くなることが示された。細胞実験の結果と同様、DYRK2 低発現の乳癌では Snail の発現が上昇していた。これらの結果より、乳癌において DYRK2 は転写因子 Snail をリン酸化し、Snail の発現を介して上皮間葉転換と浸潤・転移を制御することが示された。</p>					
キーワード FA	乳癌	上皮間葉転換	DYRK2	snail	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	DYRK2 controls epithelial-mesenchymal transition in breast cancer by degrading Snail.							
	著者名 ^{GA}	Mimoto R, et al.	雑誌名 ^{GC}	<i>Cancer Lett.</i>					
	ページ ^{GF}	214~225	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	339
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

The epithelial-mesenchymal transition (EMT) plays a fundamental role in the early stages of breast cancer invasion. Snail, a zinc finger transcriptional repressor, is an important regulator of EMT. Snail is phosphorylated by GSK3 β and is subsequently degraded by β TrCP-mediated ubiquitination. We identified an additional kinase, DYRK2 that regulates Snail stability. We stably silenced DYRK2 in MCF-7 cells (shRNA-DYRK2 cells). Stable DYRK2 depletion led to Snail accumulation and decreased E-cadherin in MCF-7 cells. Knockdown of DYRK2 promoted EMT and cancer invasion in vitro. In MDA-MB-231 cells, the overexpression of DYRK2 reduced the invasive capacity. Our results suggested that DYRK2 phosphorylated Snail at Ser104 as a priming phosphorylation for GSK3 β . In xenograft model, a significant increase in bone and lung metastasis was observed in the DYRK2-shRNA group. Consistent with these results, DYRK2 was found to be down-regulated in human breast cancer tissue. Patients with low DYRK2-expressing tumors had a worse outcome than those with high DYRK2-expressing tumors. These findings revealed that DYRK2 regulates cancer invasion and metastasis by degrading Snail.