

2013年度「プロジェクト未来」研究報告書

研究課題名：乳がん幹細胞の維持機構とがん治療への応用展開

研究者：吉田清嗣

所属：東京慈恵会医科大学大学生化学講座

癌幹細胞は、自身が持つ分化能・造腫瘍能、薬剤耐性能により、しばしば癌の再発の原因となることから、癌の根治には、この癌幹細胞を根絶することが重要であることがわかってきている。2003年になって、乳癌にも癌幹細胞が存在することが明らかとなり（Al-Hajj et al., PNAS, 2003）、CD44+/CD24-や ALDH 活性を持つ細胞集団において免疫不全マウスでの腫瘍形成能が高く、癌幹細胞様の性質を持つことが報告されてきている。しかしながら、この乳癌幹細胞が腫瘍内でどのようにして発生・維持されているかについては不明な点が多く残されている。申請者はこれまでに、細胞特異的リン酸化酵素が主要転写因子の発現・活性調節を担うことにより、細胞機能を制御していることを *in vitro*, *in vivo* で明らかにしてきた。このような細胞機能に重要な制御因子の存在やその調節機構については多くの細胞で解明されてきているが、乳癌幹細胞における主要制御因子やその作用機序については不明な点が多く残されている。

申請者が p53 依存的細胞死誘導キナーゼとして同定したリン酸化酵素 DYRK2 は、これまでの解析から

DNA 傷害により生じる p53 のリン酸化とアポトーシス誘導に機能し（Taira et al., Mol Cell, 2007）、細胞周期の主要転写因子 c-Jun や c-Myc のプライミングリン酸化を担っていることがわかっている（Taira et al., JCI, 2012）。*in vivo xenograft* モデル実験から、DYRK2 ノックダウンした乳癌細胞を免疫不全マウスに移植し造腫瘍効果を調べたところ、コントロール細胞に比べ、明らかな造腫瘍能の増強が認められた。また、DYRK2 の新たな基質として Snail という転写因子を同定した（Mimoto R, et al. *Cancer Lett.* 2013、図1）。Snail は E-cadherin の発現を負に制御することで上皮間葉転

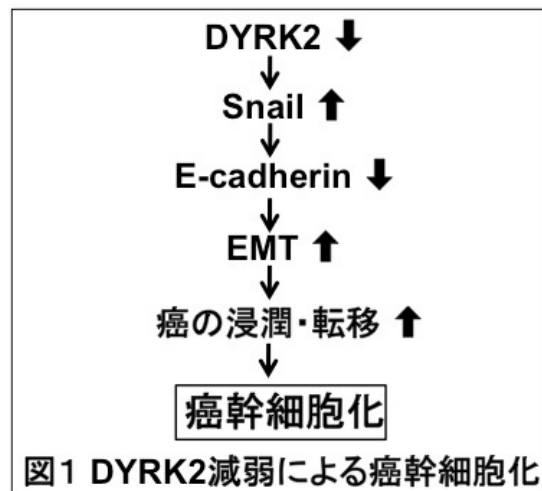


図1 DYRK2減弱による癌幹細胞化

換 (EMT) を誘導する。DYRK2 は Snail をリン酸化し分解を誘導するため、DYRK2 の機能不全は EMT を惹起し、EMT への遷移は癌幹細胞性獲得と密接に関わっている。実際に乳癌細胞において、DYRK2 をノックダウンすると表面抗原 CD44 high/CD24 low で定義付けられている幹細胞の割合が著しく増加するという知見を見出している (図 2)。興味深いことに、これまでに様々な癌細胞、癌組織検体における DYRK2 の発現を検証したところ、低分化型であったり悪性度が高い癌ほどその発現が顕著に低下していることを見出しており、癌幹細胞の割合との逆相関が予想される。

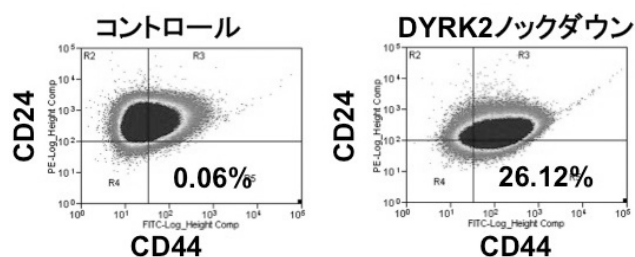


図2 DYRK2ノックダウンによる癌幹細胞化