

2014年度「プロジェクト未来」研究報告書

研究課題名：がん幹細胞の可塑性制御とがん治療に向けた応用展開

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。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、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)。Snail は E-cadherin の発現を負に制御することで上皮間葉転換 (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 を惹起する。同様の結果が卵巣癌細胞でも得られており、この機構は癌種を超えた普遍的な現象である可能性がある (Yamaguchi N, et al. *Tumor Biol.* 2015)。また EMT への遷移は癌幹細胞性獲得と密接に関わっていることが知られており、これまでの我々の結果から、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ことを見出した。この分子メカニズムを解明するために、幹細胞関連転写因子のうち DYRK2 によって制御される分子の同定を試みている。幾つかの候補分子については、実際に関与しているかについての検証を始めている。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。今後は、**DYRK2** が腫瘍マーカーや治療標的分子としての可能性についてさらに追求していきたい。

「プロジェクト未来」研究による支援によって発表した論文

1. Taira N, Yamaguchi T, Kimura J, Lu Z-G, Fukuda S, Higashiyama S, Ono M, Yoshida K*. Induction of amphiregulin by p53 promotes apoptosis via control of microRNA biogenesis in response to DNA damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111:717-722 (2014)
2. Dashzeveg N, Taira N, Lu Z-G, Kimura J, Yoshida K*. Palmdelphin, a novel target of p53 with Ser46 phosphorylation, controls cell death in response to DNA damage. *Cell Death Dis.* 5:e1222 (2014)
3. Nakazawa K, Dashzeveg N, Yoshida K*. Tumor suppressor p53 induces miR-1915 processing to inhibit Bcl-2 in the apoptotic response to DNA damage. *FEBS J.* 281:2937-2944 (2014)
4. Yamaguchi N, Mimoto R, Yanaihara N, Imawari Y, Hirooka S, Okamoto A, Yoshida K*. DYRK2 regulates epithelial-mesenchymal-transition and chemosensitivity through Snail degradation in ovarian serous adenocarcinoma. *Tumor Biol.* 36:5913-5923 (2015)
5. Nihira NT, Yoshida K*. Engagement of DYRK2 in proper control for cell division. *Cell Cycle* 14:802 -807 (2015)
6. Dashzeveg N, Yoshida K*. Cell death decision by p53 via control of the mitochondrial membrane. *Cancer Lett.* 367:108 -112 (2015)