

学位授与番号：甲 1068 号

氏 名：井廻 良美

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 3 月 14 日

学位論文名：

Downregulation of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 promotes tumor cell proliferation and invasion by enhancing cyclin-dependent kinase 14 expression in breast cancer.

（乳癌においてDYRK2の発現低下はCDK14の発現上昇を介して腫瘍細胞の増殖と浸潤を促進する）

学位論文審査委員長：教授 本間定

学位論文審査委員：教授 朝倉正 教授 矢野真吾

論文要旨

氏名	井廻 良美	指導教授名	森川 利昭
----	-------	-------	-------

主論文

Downregulation of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 promotes tumor cell proliferation and invasion by enhancing cyclin-dependent kinase 14 expression in breast cancer.

(乳癌において DYRK2 の発現低下は CDK14 の発現上昇を介して腫瘍細胞の増殖と浸潤を促進する)

Yoshimi Imawari, Rei Mimoto, Shinichi Hirooka, Toshiaki Morikawa, Hiroshi Takeyama, Kiyotsugu Yoshida.

Cancer science, published online 13 January 2018, DOI: 10.1111/cas.13459

要旨

【背景・目的】

リン酸化酵素 dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2 (DYRK2)はこれまでの研究で癌に抑制的に働くことが、乳癌・卵巣癌・肺癌・膀胱癌・大腸癌などで報告されているが、いずれも翻訳後修飾である。我々は初めて DYRK2 が KLF4 を転写制御することによって幹細胞性を制御することを報告したが、DYRK2 が直接、癌細胞の増殖や浸潤を増強させて癌を進行させる機構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。

【方法】

In vitro において、乳癌細胞の中で悪性度が低いとされる MCF-7 と、高いとされる MDA-MB-231 を用いて、DYRK2 と CDK14 の有無による増殖・浸潤能について検討した。*In vivo* においては、DYRK2 と CDK14 の発現有無による増殖能の変化を検討した。更に臨床検体を用いて乳癌における DYRK2 と CDK14 の発現を解析した。また DYRK2 が CDK14 をどのように転写制御しているかについても転写因子の阻害剤を用いて検討した。

【結果】

MCF-7 細胞内の DYRK2 の発現を抑制すると CDK14 の発現が上昇し、増殖能が顕著に増加した。DYRK2 と CDK14 の発現を抑制すると、*In vitro*・*In vivo* においても DYRK2 単独抑制細胞よりも腫瘍増殖・浸潤能が減少した。実際の乳癌組織内においても、DYRK2 が低発現の組織では、CDK14 の発現は高かった。DYRK2 低発現細胞では AR 阻害剤である MDV3100 の添加で CDK14 の発現が低下した。

【結論】

乳癌において、DYRK2 の発現が低下することで転写因子 AR を介して CDK14 の発現が増加し、腫瘍細胞の増殖・浸潤が促進されることが示された。

学位論文審査結果の要旨

井廻良美氏の学位論文は主論文一編よりなり、主論文は **Downregulation of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 promotes tumor cell proliferation and invasion by enhancing cyclin-dependent kinase 14 expression in breast cancer.** (乳癌において DYRK2 の発現低下は CDK14 の発現上昇を介して腫瘍細胞の増殖と浸潤を促進する) で *Cancer Science* 誌 (IF3.974) に 2017 年に発表され、呼吸器、乳腺・内分泌外科学、森川利昭教の御指導による研究である。乳癌において、**dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 (DYRK2)** の発現が低下することで、転写因子 **androgen receptor (AR)** を介して **cyclin-dependent kinase 14 (CDK14)** の発現が増加し、腫瘍細胞の増殖・浸潤が促進されることが基礎研究により示された。

学位論文審査は審査員、主査 本間 定 (悪性腫瘍治療研究部教授)、副査 朝倉 正 (アイソトープ実験研究施設教授)、矢野真吾 (腫瘍・血液内科教授) のもとに行われた。席上、審査担当者より以下の質問がなされた。

1. DYRK2 の翻訳後修飾は具体的にどのように行われるのか？
2. DYRK2 は CDK14 の発現上昇のための転写因子の機能を持つのか？
3. DYRK2 が低下すると AR が活性化する機序は何か？リン酸化されるのか？
4. AR 阻害剤で実験するときには通常の培地で良いのか？
5. MTS assay による細胞増殖の結果は低すぎるのではないのか？
6. CDK14 の発現が DYRK2 の発現を制御することはないのか？
7. DYRK2 の発現が低い MDA-MB-231 細胞で DYRK2 遺伝子の発現を増強させたらどのような変化が起こるのか？
8. AR と CDK14 の相関に関する解釈は理論が飛躍していないか？
9. AR の活性増加が CDK14 の発現を上昇させる根拠は何か？
10. その他

上記の質問に対して申請者の井廻氏は自身の研究成果、過去の論文報告の知見などをもとに適切に回答した。本研究により、乳癌においては DYRK2 の発現が低下することで転写因子 AR の活性が上昇し、そのことが細胞増殖を制御する CDK14 の発現増加を誘導して乳がん細胞の増殖・浸潤が促進されるという新たな知見が示された。この発見は今後の乳癌に対する新たな治療法の開発に重要な新知見を与え、特に現在臨床研究が開始されている乳癌に対する AR 阻害剤を用いた治療に対し有益な知見を与えるものと考えられます。朝倉、矢野両教授と審査の結果、本論文は医学博士の学位授与に適するものと判断しました。Thesis の記載に一部不備な点があったため申請者に修正を求め、審査後、正しく修正されていることを確認しました。