

## 細胞生理学講座

教授：南沢 享 循環生理・病態学  
 准教授：福田 紀男 筋生理学  
 講師：草刈洋一郎 筋病態学

### 教育・研究概要

#### I. 教育概要

2013年度に本講座は以下の課目を担当した。

医学科：基礎医科学Ⅱ（循環器ユニット・泌尿器ユニット）、機能系実習（生理学実習）、症候学演習、研究室配属、英語論文抄読演習、選択実習

看護学科：解剖生理学Ⅲ

看護専門学校（慈恵看護専門学校）：解剖生理学講義

#### II. 研究概要

##### 1. 大血管の発生と機能獲得・維持の機序解明

###### 1) 動脈管閉鎖機序の解明

動脈管は肺動脈から大動脈へ血液をバイパスする胎生期特有の大血管である。我々は動脈管が生後に閉鎖する機序、特に血管の構造変化をきたす分子機序について、ラット胎仔、ニワトリ胚、ヒト標本を用いて検討した。動脈管弾性線維低形成は以前から知られていた特徴的な組織所見であるが、長らく低形成となる機序は不明であった。我々はプロスタグランジン E の特異的受容体のひとつ EP4 が、動脈管の弾性線維低形成に深く関与しており、EP4 刺激によって動脈管が弾性血管から筋性血管へと構造変化をすることを明らかにした。また、血管内皮細胞には部位特異的な機能があり、その機能は遺伝子によって特徴づけられることが知られてきているが、動脈管内皮細胞の遺伝子発現情報については、これまでに技術的困難さから殆ど調べられていなかった。我々は FACS 法を用いて、ラット動脈管組織から内皮細胞のみを単離することに成功し、得られた内皮細胞の網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、動脈管は大動脈とは明らかに異なる遺伝子発現プロファイルを示していた。今後は動脈管内皮細胞特異的遺伝子の機能解析へと結びつけてゆく予定である。以上は横浜市立大学循環制御医学講座との共同研究の成果である。

###### 2) 大動脈弾性線維形成・維持の機序解明

大動脈は弾性を有することで、末梢組織まで一定量の血液を送ることが可能であり、弾性線維の劣化

は動脈硬化や大動脈瘤などの疾病を生じる。我々はプロスタグランジン E の特異的受容体のひとつ EP4 が、大動脈瘤の病態進行に関与することを明らかにしたが、その分子機序について塩化カルシウム塗布ラットや弾性線維劣化モデルラット（Brown-Norway ラット）を使ってさらに詳細に検討している。

##### 2. 心筋筋小胞体機能の制御機構の解明

心機能を維持する上で、心筋筋小胞体を介した  $Ca^{2+}$  調節は中心的な役割を担う。我々は心筋筋小胞体  $Ca^{2+}$  再取り込みを制御する筋小胞体  $Ca^{2+}$ -ATPase (SERCA2) 活性調節機構を調べることによって、心不全等の病態解明・治療応用を目指している。2013年度は筋小胞体内にあって、phospholamban 相同性があり、SERCA2 の抑制作用をもつ sarcolipin のノックアウトマウスを作成し、その解析を行った。特に sarcolipin が心筋筋特異的に発現することを利用し、ノックアウトコンストラクト中に cre リコンビナーゼを挿入した結果、flox 導入マウスとの掛け合わせによって、特定遺伝子の心筋筋ノックアウトマウスを作成することに成功した。現在、そのヘテロマウスの表現型の心臓での機能解析を行っている。本研究は UCLA 中野研究室との共同研究の成果である。

##### 3. 心筋代謝制御機構の解明

心筋はエネルギー代謝の盛んな臓器のひとつであり、他の臓器と異なり 70~90% のエネルギー代謝は脂肪酸に依存している。しかし、これまでの知見は主に心室筋でのデータで有り、心筋におけるエネルギー代謝は不明であった。そこで我々は capillary electrophoresis mass spectrometry (CE-MS) 法を使い、網羅的に心筋各部位の代謝状態を調べた。その結果、脂肪酸輸送タンパク質の発現量は心室で有意に高く、心室でのエネルギー産生が心房に比べ活発であった。さらに、心房に比べ心室は脂肪酸以外に乳酸もエネルギー源として利用していることが明らかとなった。こうしたエネルギー代謝の違いが心筋筋と心室筋での病態形成に影響を及ぼしている可能性が示唆された。本研究は早稲田大学合田研究室、慶應義塾大学曾我研究室との共同研究の成果である。

##### 4. 心臓リモデリング・線維化を促す病態解明

病態心筋において、心筋線維化は心臓の電氣的興奮や収縮に大きな影響を及ぼすことが知られている。しかしながら、興奮収縮連関においては、心筋線維化がどのような影響を及ぼすことになるのかは未だ明らかにされていない。本研究では、線維化心筋に

において興奮収縮連関がどのように変化するのかについてその詳細なメカニズムを解明することを試みた。

これまでの研究で、肺動脈絞扼術による圧負荷右室肥大乳頭筋モデルを用いて、線維化の有無と細胞内  $Ca^{2+}$  トランジェント時間の延長が一致することが明らかになった。免疫組織染色にて、線維化心筋では介在板でのコネキシン 43 の集積が消失していることが認められた。一方で線維化心筋では収縮張力の減弱を起こすことが明らかになった。これらの結果は、線維化により心筋細胞間の情報伝達が疎になり、細胞内  $Ca^{2+}$  を中心とした興奮収縮連関を破綻させていることを示唆している。本モデルは線維化の進展が非常に明瞭であることから、今後は線維化決定因子・バイオマーカーの同定を目指している。本研究は本学小児科循環器グループとの共同研究の成果である。

#### 5. サルコメア収縮機構の解明

##### 1) 拡張型心筋症マウス左室筋における Frank-Starling 機構

本研究において我々は、トロポニン T に変異 ( $\Delta K210$ ) を持つノックイン (KI) モデルマウスの心筋を用い、筋長効果におけるトロポニン T の関与を明らかにすることを試みた。KI マウス、ワイルドタイプ、それぞれのマウスの左心室から直径約  $100\mu\text{m}$  の筋標本を切り出し、スキンド処理を行った試料を対象として、トロポニン複合体入れ替え実験や細いフィラメントの協同性に影響を及ぼす試薬を使った実験を行った。その結果、KI 標本では細いフィラメントの協同性が低下しているために伸展時にクロスブリッジ結合が抑制され、スターリング効果が減弱していることを明らかにした。

2) 幼若心筋細胞におけるサルコメア長ナノ計測  
心筋の発生張力はサルコメア長に依存して大きく変化する。このため、心筋細胞内においてサルコメア長を高空間・時間分解能で計測する技術を確認することは非常に重要である。本研究において我々は、ラットの幼若心筋細胞の Z 線 ( $\alpha$ アクチニン) に AcGFP を発現させ、興奮収縮連関におけるサルコメアの運動を nm の精度で計測することのできる実験系を構築した。サルコメア長の計測精度は 3 nm であり、これは G アクチンの直径 ( $\sim 5\text{nm}$ ) よりも小さな値であった。さらに、 $Ca^{2+}$  濃度も Fluo-4 によって同時に計測した。SL の平均値は、静止時に  $\sim 2.00\mu\text{m}$  であったが、ピークの収縮時には  $\sim 1.80\mu\text{m}$  に短縮した。しかしながら、個々のサルコメア長を計測すると、ゆっくりとした収縮の後に素早い

伸展が生じるという鋸波状であることが明らかとなった。各鋸波形には時間的なずれが生じ、そのために平滑化されてスムーズな収縮、伸展の波形が得られることが分かった。ところで、心筋の収縮系は、中間活性条件下で自発的に振動することが知られている。本研究において、イオノマイシン ( $Ca^{2+}$  イオノフォア) 処理した心筋細胞において、周期 1 ~ 3 Hz の自励振動 (Cell-SPOC) が観察された。Cell-SPOC 中のサルコメア振動は、ゆっくりとした短縮相と素早い伸展相から成る鋸波であった。さらに、電気刺激を加え、波形解析を試みた。刺激頻度が低い場合 (例えば、1 Hz)、収縮にともなうサルコメア長変化は Cell-SPOC と逆位相であり、素早い短縮相とゆっくりとした伸展相が観察された。ところが、刺激頻度を生理的なレベル (3 ~ 5 Hz) に上げると、伸展速度の著しい上昇とともに短縮/伸展の位相が変化し、波形がイオノマイシン処理細胞における Cell-SPOC に類似していた。本研究において開発した幼若心筋細胞の実験系は、心筋興奮収縮連関の解析に幅広く応用可能であると考えられる。

##### 3) マウス心臓における単一サルコメアのリアルタイムイメージング

心臓のポンプ機能は、心筋細胞のサルコメア長が  $100\text{nm}$  程度変化しただけでも大きく変化する (Frank-Starling 機構)。本研究において我々は、マウス左心室の心筋細胞においてサルコメアの収縮動態をリアルタイムイメージングできる技術を開発することを試みた。その結果、サルコメア動態を、心電図・心臓内圧と同時に計測することに成功した。静止時心筋細胞中のサルコメア長には正規分布にしたがったバラツキがあり、拍動時、1) サルコメア長はその正規分布の短い領域において変動していること、2) 左心室内圧とサルコメア長の間には直線的な比例関係が存在することが明らかになった。我々が開発した *in vivo* ナノ計測技術は、従来の研究では不可能であった分子、細胞、臓器・個体の階層をつなぐものであり、正常心筋のみならず病態心筋の機能解析にも有用であると期待される。

#### 「点検・評価」

2013 年度は南沢が講座担当教授として 2 年目を迎え、教育・研究において、少しずつではあるが独自の色を出すための試行を行った。2013 年度においては、大学からの要請で、経営の「見える化」普及タスクフォースと呼ばれる自己点検を行った。福田紀男准教授を中心に取り組み、「慈恵の生理学を JIKEI PHYSIOLOGYへ」という講座のローガン

を掲げた。質の高い研究発表を行うことはもちろんのこと、国際的な医学研究者を輩出するとともに、一緒に実験を行いたいという研究者を世界中から呼び込める教室へと発展させることが10年後の達成目標となった。

### 1. 教育

医学科・基礎医科学Ⅱ（循環器ユニット・泌尿器ユニット）及び看護学科・解剖生理学Ⅲにおいて、ユニットリーダーとして、講義の見直しを行った。循環器ユニットにおいては、予定した内容を全て講義することが時間的に難しかったため、2014年度ではさらに要点を絞る必要がある。さらに基礎医科学Ⅱにおいては、学生に基本医学英語に早期になじんでもらうことを意図して、講義資料や試験に英語をこれまで以上に取り入れることにした。試験問題への英語の導入については初年度ということもあり、一部の学生に戸惑いや拒否感がみられたが、試験成績からは英語導入のデメリットは認められなかった。また、一部の講義にはクリッカーを導入し、学生との双方向的な講義を進めるようにした。クリッカーの利用については学生には好評のようであり、講義資料の作成はやや労力を要するが、利用を進めてゆくことが望まれる。

また、若い教員スタッフに教育経験を積ませることも意図して、看護専門学校の講義の一部を担当してもらった。

生理学実習において、3つの各項目に学生を均等に配置し、効率よく実習が行えるように工夫した。この点は学生・スタッフ双方から好評であった。3つの各項目でそれぞれに実習のためのプリントを配布しているが、これをまとめて実習書を作成することや3つの各項目で学生評価が必ずしもバランスが取れているとはいえないことに関しては2014年度の検討課題と考えられた。

研究室配属は宇宙航空医学研究室との合同指導を取り入れ、6名の学生を指導した。昨年度同様に6週間で個々の学生に研究テーマを持たせて取り組ませるとともに、6名全員の学生に対し、配属開始と終了時に研究プレゼンテーションを行わせた。

### 2. 研究

上述した研究テーマは、各教員が自ら発案し、小規模な研究グループを形成して、独自性を保ちつつ、研究を推進している。動脈管におけるEP4と弾性線維低形成の研究テーマは、南沢が本講座赴任前から進められていたプロジェクトであったが、その分子機序の主たる解析がようやく終了し、論文掲載することが出来た。今後は本基礎研究成果を如何に臨

床現場へ役立てるようにするかが課題になるが、まだ未解決の分子機序が残されているため、当面は基礎研究の継続が必要である。

教室としてより高いレベルの研究を行うためには、各研究グループが相互連携を図って、協力的・補完的に研究活動を行うこと、本講座以外の本学研究グループ、特に臨床系研究グループとの共同研究を進めることが必要不可欠である。この点は現時点で十分とは言えず、各教員の積極的な意識変化が必要かも知れない。そのためのひとつの方策として、学外研究機関との共同研究を活発化させるため、本講座主催の「心血管研究の最前線セミナー」を開催している。2013年度は2回開催し、国内から計2名の外部講師が講演を行ったが、2014年度には年6回（2カ月に1回）程度は開催してゆきたい。

2013年度においても各教員が文科省科研費などの獲得・継続によって、資金面では比較的安定した研究活動を行うことが出来た。しかし、研究内容の高度化・緻密化に伴い、支出の増大、測定機器など研究機材をさらに整える必要性などがあり、さらに外部資金の獲得を目指してゆく必要がある。

研究活動の成果として、2013年は原著英文論文4編、原著和文論文2編、総説1編、学会報告27編を発信することが出来た。しかし、学会報告の数が論文に反映できていないこと、原著論文をより高いレベルの雑誌に掲載してゆく必要があることなどが、昨年度と同様に今後の課題として残った。

### 3. その他

受賞：井上天宏先生（心臓外科から再派遣）が慈恵医師会研究奨励賞を、福田准教授との共同研究によって受賞した。

昨年度から講座独自のホームページを開設したが、内容の充実化や適宜更新などが思うように進んでなく、今後の課題のまま残った。

医学教育の啓蒙（アウトリーチ）活動においては、今年度からアウトリーチ活動推進委員会を学内に立ち上げ、南沢が委員長になった。学内および講座内で議論し、本学でのアウトリーチ活動を進める準備を開始した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Inoue T, Kobirumaki-Shimozawa F, Kagemoto T, Fujii T, Terui T, Kusakari Y, Hongo K, Morimoto S, Ohtsuki I, Hashimoto K, Fukuda N. Depressed Frank-Starling mechanism in the left ventricular muscle of the knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy

- with troponin T deletion mutation  $\Delta$ K210. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 63: 69-78.
- 2) Shimura D, Nakai G, Jiao Q, Osanai K<sup>1)</sup>, Kashikura K<sup>2)</sup>, Endo K<sup>2)</sup>, Soga T<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Keio Univ), Goda N<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Waseda Univ), Minamisawa S. Metabolomic profiling analysis reveals chamber-dependent metabolite patterns in the mouse heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(4): H494-H505.
- 3) Liu N M<sup>1)</sup>, Yokota T<sup>1)</sup>, Maekawa S<sup>1)</sup>, Lu P, Tei I<sup>2)</sup>, Taniguchi H<sup>2)</sup>, Yokoyama U<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Yokohama City Univ), Kato T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Waseda Univ), Minamisawa S. Transcription profiles of endothelial cells in the rat ductus arteriosus during a perinatal period. *PLoS One* 2013; 8(9): e73685.
- 4) Yokoyama U<sup>1)</sup>, Minamisawa S, Shioda A<sup>1)</sup>, Ishiwata R<sup>1)</sup>, Jin M H<sup>1)</sup>, Masuda M<sup>1)</sup>, Asou T (Kanagawa Children's Med Center), Sugimoto Y (Kumamoto Univ), Aoki H (Kurume Univ), Nakamura T (Kansai Med Univ), Ishikawa Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Yokohama City Univ). Prostaglandin E2 inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation* 2014; 129(4): 487-96.
- 5) 銭谷 平, 南沢 享, 古幡 博. 霊長類全血血栓を用いた超音波血栓溶解療法における最小有効音響強度の検証. *慈恵医大誌* 2013; 128(1): 35-40.
- 6) 川上翔士 (早稲田大), 南沢 享. 酸化によるラット動脈管平滑筋細胞からのエラスチン分泌の減少. *日小児循環器会誌* 2013; 29(6): 309-15.
- prehensive transcription profiling in cardiac hypertrophy with fibrosis. 新学術領域研究「多階層生体機能学 HD Physiology」第2回国際シンポジウム. 東京, 6月.
- 4) 小比類巻生, 大山廣太郎<sup>1)</sup>, 照井貴子, 水野紅理<sup>1)</sup>, 影本達也<sup>1)</sup>, 下澤東吾 (学習院大), 石渡信一<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>早稲田大), 福田紀男. 生きたマウスの心臓における単一サルコメア長解析. ナノ学会第11回大会. 東京, 6月.
- 5) 小比類巻生, 大山廣太郎<sup>1)</sup>, 新谷正嶺<sup>1)</sup>, 広川恵里沙, 下澤東吾 (学習院大), 照井貴子, 石渡信一<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>早稲田大), 福田紀男. Real-time high-resolution cardiac imaging *in vivo*. 第51回日本生物物理学会年会. 京都, 10月.
- 6) 塚本精一, 大山廣太郎<sup>1)</sup>, 新谷正嶺<sup>1)</sup>, 小比類巻生, 石渡信一<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>早稲田大), 福田紀男. Simultaneous imaging of intracellular Ca<sup>2+</sup> and sarcomere length in neonatal cardiomyocytes via expression of cameleon-Nano in Z-discs. 第51回日本生物物理学会年会. 京都, 10月.
- 7) 福田紀男. 高精度分子イメージングを用いた *in vivo* 心収縮メカニズムの解析. 第21回 JSPPEEC ミーティング. 東京, 5月.
- 8) 福田紀男. 高精度分子イメージングによる心筋収縮機序解明. 新学術領域ナノメディシン分子科学セミナー: 高精度分子イメージングで拓く医学新領域~細胞・組織中での高精度分子機能解析とその医学的応用の紹介~. 東京, 6月.
- 9) 福田紀男. 生体内ナノ分子計測を利用した心疾患病態の解析. 新学術領域「ナノメディシン分子科学」第5回全体会議. 東京, 7月.
- 10) 福田紀男. Real-time imaging of single sarcomeres in the mouse heart *in vivo*. ナノメディシン分子科学国際シンポジウム (International Symposium on Nanomedicine Molecular Science 2013 (NMMS2013)). 東京, 10月.
- 11) 福田紀男. *In vivo* ナノイメージングによる心筋収縮機構の解析. 第35回日本バイオマテリアル学会. 東京, 11月.
- 12) Kusakari Y, Urashima T, Uesugi K<sup>1)</sup>, Nakai G<sup>1)</sup>, Shimura D<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Waseda Univ), Kurihara S, Minamisawa S. Interstitial myocardial fibrosis impairs excitation contraction coupling in hypertrophied cardiac papillary muscle induced by pressure overload. 第78回日本循環器学会学術集会. 東京, 3月.
- 13) 草刈洋一郎. 心筋線維化における興奮収縮連関の多階層形態機能解析. 新学術領域研究「統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用」平成25年度第2回領域全体会議・研究報告会. 京都, 3月.
- 14) 大森衣里子, 赤池 徹, 梶村いちげ, 合田亘人 (早

## II. 総 説

- 1) Akaike T, Minamisawa S. Role of ion channels in ductus arteriosus closure. *Human Genet Embryol* 2014; 3: 116.

## III. 学会発表

- 1) 南沢 享, 横山詩子<sup>1)</sup>, 青木浩樹 (久留米大), 中邨智之 (関西医科大), 石川義弘<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>横浜市立大). Prostaglandin E シグナルによる lysyl oxidase 分解亢進が動脈管弾性線維の形成不良を引き起こす. 生理学研究所研究会: 心血管膜輸送分子の構造・機能・病態の統合的研究戦略. 岡崎, 11月.
- 2) Kusakari Y, Urashima T, Uesugi K, Kurihara S, Minamisawa S. Cardiac fibrosis impairs E-C coupling in hypertrophied cardiac papillary muscle induced by pressure overload. ISHR (International Society for Heart Research) XXI World Congress. San Diego, June.
- 3) Uesugi K<sup>1)</sup>, Kusakari Y, Urashima T, Semba K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Waseda Univ), Kurihara S, Minamisawa S. Com-

稲田大), 南沢 享. ニワトリ胚動脈管リモデリングにおける弾性線維断片化・形成不全の確認. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.

- 15) 南沢 享, 横山詩子 (横浜市立大). 動脈管閉鎖における細胞外基質の重要性. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 16) 藤井輝之, 新谷正嶺, 塚本精一, 石渡信一 (早稲田大), 福田紀男, 南沢 享. ストレスファイバー様構造を形成したラット幼若心筋細胞のサルコメア動態の解析. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 17) 草刈洋一郎, 上杉 健, 中井 岳, 志村大輔, 浦島 崇, 栗原 敏, 南沢 享. 肥大心筋における線維化特異的発現因子の同定. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 18) 志村大輔, 草刈洋一郎, 合田巨人 (早稲田大), 南沢 享. 乳酸による心房の興奮収縮連関に対する阻害効果. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 19) 小比類巻生, 大山廣太郎, 広川恵里沙, 下澤東吾, 照井貴子, 南沢 享, 石渡信一, 福田紀男. 高速ライブイメージングを用いたマウス *in vivo* 単一サルコメア計測. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.
- 20) 赤池 徹, 謝 宜庭<sup>1)</sup>, 劉 孟佳<sup>1)</sup>, 大森衣里子, 横田知大<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>早稲田大), 梶村いちげ, 南沢 享. ブラウンノルウェーラット動脈管における弾性線維形成の検討. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島, 3月.

## 生 化 学 講 座

教授: 吉田 清嗣 分子腫瘍学, 病態医化学  
准教授: 朝倉 正 がんの生化学, 病態医化学

### 教育・研究概要

#### I. p53 による細胞死誘導の分子機構

癌抑制遺伝子産物 p53 は転写因子として, DNA 損傷に応答した細胞周期停止・DNA 修復・アポトーシス誘導に関与する遺伝子の発現を誘導する。発現を誘導する遺伝子の選択は p53 の翻訳後修飾によって担われていると考えられている。中でも, セリン 46 (Ser46) のリン酸化がアポトーシス誘導に非常に重要であることは明らかとなっているが, リン酸化された p53 がどのようにアポトーシスを誘導するかは未だ明らかとなっていない。そこで, 我々は Ser46 のリン酸化された p53 によって特異的に発現誘導される遺伝子の網羅的探索を行った。マイクロアレイを用いた解析の結果, 新規 p53 標的遺伝子として AREG (amphiregulin) が同定された。DNA 損傷下における AREG の機能を明らかにするために, AREG と会合する蛋白を質量分析法により解析した結果, 新規 AREG 会合蛋白として RNA ヘリカーゼ DDX5 が同定された。DDX5 は DNA 損傷下における microRNA のプロセシングに関与していることが知られている。そこで, microRNA のプロセシングに注目した解析を進めた結果, AREG は DDX5 と共に, 前駆体 microRNA である pri-miRNA から pre-miRNA へのプロセシングに関わっていることが明らかとなった。

#### II. DYRK2 による Snail/E-cadherin を介した乳癌浸潤転移の制御

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