

EED regulates epithelial-mesenchymal transition of cancer cells induced by TGF-

著者	ドゥラムスレン オクチャブリ
著者別表示	Dulamsuren Oktyabri
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4285号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-09-28
URL	http://hdl.handle.net/2297/44630

doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.09.082>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第2520号 氏名 Oktyabri, Duramsuren

論文審査担当者 主査 善岡 克次

副査 矢野 聖二

源 利成



学位請求論文

題名 EED regulates epithelial-mesenchymal transition of cancer cells induced by TGF- β .
(EED は、TGF- β によって誘導されるがん細胞の上皮・間葉転換を制御する)

掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications,
第453巻第1号, 124頁-130頁, 平成26年10月掲載

がん細胞においては、ゲノム DNA のメチル化やヒストンの翻訳後修飾の脱制御が、高頻度に検出される。こうしたエピジェネティクス制御の異常は、可逆的に元に戻すという治療戦略が想定されるため、次世代のがん治療の標的として注目される。これまでに私たちは、ヒストンのメチル化修飾に関わる酵素が、がん細胞の増殖だけでなく、浸潤・転移や薬剤耐性など、がんの悪性進展過程にも関与していることを明らかにしてきた。本研究では、ヒストン H3 の 27 番目の Lys (H3K27) のメチル化を担う PRC2 酵素複合体の構成因子 EED タンパク質が、がん細胞の上皮・間葉転換 (EMT) の誘導において重要な役割を果たすことを新たに見出し、その作用機序を解析した。以下に、解析結果をまとめる。

- 1、TGF- β による EMT 誘導過程で、PRC2 酵素複合体を構成する因子 (EZH2, SUZ12, EED, RBBP4, RBBP7) のうち、EED だけが顕著に発現変化 (上昇) した。
- 2、TGF- β 処理は、肺がん細胞株 A549 をはじめ複数の細胞株で、EMT に特有の形態変化を引き起こす。EED の発現をノックダウンすると、TGF- β による細胞の形態変化を阻害した。
- 3、TGF- β による EMT 誘導過程で、EMT に重要な転写制御因子 (ZEB1, ZEB2) や microRNA (miR-200)、上皮系 (E-カドヘリン) や間葉系 (ファイブロネクチン) のマーカー遺伝子の発現は、顕著に変化する。EED ノックダウンは、これらの遺伝子発現変化をすべて阻害した。
- 4、E-カドヘリンや miR-200 ファミリー遺伝子の発現抑制には、これら遺伝子の発現制御領域への EZH2 酵素のリクルートと H3K27 メチル化レベルの上昇による転写抑制的クロマチン構造の形成が重要である。EED ノックダウンは、EZH2 酵素のリクルートと H3K27 メチル化修飾の変化を阻害した。
- 5、EED の大量発現は、TGF- β 誘導 EMT のための遺伝子発現変化を増強するものの、それ自身では EMT を誘導できないことから、TGF- β 刺激によって活性化される何らかの因子が EED および PRC2 の機能に必要なことが示唆された。

以上の実験結果から、PRC2 酵素複合体の構成因子 EED が、ヒストン H3 のメチル化修飾を介して、EMT に重要な遺伝子の発現変化を調節し、TGF- β によるがん細胞の EMT 誘導に関与していることを見出した。本研究は、がんの悪性化や難治性の本態である上皮・間葉転換 (EMT) におけるエピジェネティクス制御因子の役割を新たに解明し、ヒストンのメチル化制御を標的とする次世代のがん治療薬の開発に対して重要な知見をもたらす報告であり、学位に値する研究と評価された。