

研究助成 2019 –がん領域–

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	富山大学学術研究部（薬学・和漢系）がん細胞生物学研究室
氏 名	周 越
研 究 テーマ	非定型的活性型 EphA2 によるがん悪性化の制御機構

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

受容体型チロシンキナーゼ EphA2 は正常細胞においてチロシンキナーゼ依存的に細胞間接着を強固に保つ役割を持つ。一方で、申請者らは、以前に ERK 下流のキナーゼ RSK によって EphA2 の非定型的 Ser-897 リン酸化が誘導されることを明らかにした(Nat. Commun., 2015)。このリン酸化はこれまでの報告とは異なり、細胞運動の亢進を誘導し、がん悪性化シグナルとして働くことがわかった。この“非定型的活性型 EphA2”は、悪性度の高いがんで発現が多いため、がん病態制御における次なる標的となりうる。本研究では、がん悪性化における非定型的活性型 EphA2 について解析を行い、その機能や制御機構について新しい知見を得た。

(1) 非定型的活性型 EphA2 を介したがん細胞の運動制御

選択的エストロゲン受容体モジュレーターのタモキシフェンはエストロゲン受容体陽性の乳がんに対して適応されているが、発がんの作用も報告されている。非定型的活性型 EphA2 は乳がんの悪性化に関わるが、タモキシフェンとの関連についてはわかっていない。そこでタモキシフェンと EphA2 の関係について検討した。HeLa 細胞に対してタモキシフェンを高濃度刺激すると、ERK の活性化が誘導され、RSK-EphA2 経路が亢進することを見出した。また、興味深いことに、高濃度のタモキシフェンはエストロゲン受容体を持たないヒト乳がん細胞 MDA-MB-231 において、EphA2 の細胞内局在を変化させることで細胞遊走を亢進させた。以上のことから、タモキシフェンはエストロゲン受容体非依存的に非定型的活性型 EphA2 を介してがん細胞の遊走能を制御し、がんの悪性進展を促進させることが明らかとなった (Biol. Pharm. Bull., in press)。

非定型的活性型 EphA2 はがんの悪性化を誘導するため、その阻害剤の開発が重要である。そのシーズとなる化合物のスクリーニングを行ったところ、朝鮮人参に含まれるサポニン ginsenoside Rg5 がヒットした。ginsenoside Rg5 は EphA2 のリソソーム分解を促進するだけでなく、EphA2 の非定型的活性化を誘導するストレス応答キナーゼ TAK1 の活性化も抑制することで、細胞遊走を抑制した (Oncol. Lett., 2021)。

(2) 細胞内ストレスを介した EphA2 の非定型的活性化調節

これまでの研究では、ERK が下流キナーゼ RSK の活性化を制御することで EphA2 の非定型的活性化を誘導すると示してきた。しかし、我々は、ストレス応答において、RSK-EphA2 経路が ERK に依存せずに亢進することを見出した。この経路は抗がん剤によって誘導された細胞運動を制御し、がん細胞の悪性進展に寄与することを明らかにした (論文投稿準備中)。

研究助成 2019 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	富山大学学術研究部（薬学・和漢系）がん細胞生物学研究室
氏	名	周 越

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。
なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Yonehara K., <u>Zhou Y.</u> , Takahashi J., Yokoyama S., Tomihara K., Noguchi M., and Sakurai H.: RSK-mediated non-canonical activation of EphA2 by tamoxifen. Biol. Pharm. Bull., in press. 【査読有】
2	Song L.X., Yang F., Wang Z.T., Yang L.* and <u>Zhou Y.*</u> (*: corresponding authors): Ginsenoside Rg5 inhibits cancer cell migration by inhibiting the nuclear factor-κB and erythropoietin-producing hepatocellular receptor A2 signaling pathways. Oncol. Lett., 21:452, 2021. 【査読有】
3	<u>周越</u> 、櫻井宏明：細胞内から受容体型チロシンキナーゼを活性化する仕組み。生化学, 92: 420-30, 2020. (総説)【査読有】

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021.11	第 94 回日本生化学会大会、 <u>周越</u> 、大木良太、田中章裕、横山悟、櫻井宏明
2	2021.09	第 80 回日本癌学会学術総会、田中章裕、 <u>周越</u> 、横山悟、櫻井宏明
3	2021.09	フォーラム 2021 衛生薬学・環境トキシコロジー、山岸奈央、高橋隼一郎、 <u>周越</u> 、横山悟、櫻井宏明、大気汚染物質 9,10-phenanthrenequinone によるチロシンキナーゼ型受容体の非定型的リン酸化
4	2020.07	第 30 回日本がん転移学会学術集会・総会、 <u>周越</u> 、大木良太、田中章裕、横山悟、矢野聖二、櫻井宏明
5	2021.06	日本生化学会北陸支部第 39 回大会、田中章裕、大木良太、 <u>周越</u> 、横山悟、櫻井宏明
6	2021.05	第 25 回日本がん分子標的治療学会、 <u>周越</u> 、横山悟、矢野聖二、櫻井宏明
7	2021.05	第 21 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム、田中章裕、大木良太、 <u>周越</u> 、横山悟、櫻井宏明
8	2021.03	日本薬学会第 141 年会、 <u>周越</u> 、大木良太、田中章裕、山畑伊織、横山悟、櫻井宏明
9	2021.03	日本薬学会第 141 年会、安田裕敬、 <u>周越</u> 、櫻井宏明、横山悟、PTEN 欠損による BRAFV600E 変異依存的な細胞運動亢進
10	2021.03	日本薬学会第 141 年会、山岸奈央、高橋隼一郎、 <u>周越</u> 、横山悟、櫻井宏明、大気汚染物質 9,10-PQ によるチロシンキナーゼ型受容体の非定型的リン酸化
11	2020.12	第 43 回日本分子生物学会年会、 <u>周越</u> 、大木良太、田中章裕、山畑伊織、横山悟、櫻井宏明
12	2020.10	第 24 回 日本がん分子標的治療学会、 <u>周越</u> 、横山悟、櫻井宏明
13	2020.10	第 79 回日本癌学会学術集会、 <u>周越</u> 、大木良太、横山悟、櫻井宏明
14	2020.07	第 29 回日本がん転移学会学術集会/総会、 <u>周越</u> 、山畑伊織、山村朋弘、横山悟、櫻井宏明、Non-canonical activation of EphA2 induces cell migration via Rab11 and Rab11-FIP1
15	2020.02	第 1 回日本癌学会若手の会、 <u>周越</u> 、受容体型チロシンキナーゼ EphA2 の非定型的活性化を介したがん細胞の遊走機構