

氏名	賀 芳
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6473 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	RUNX2 Phosphorylation by Tyrosine Kinase ABL Promotes Breast Cancer Invasion (チロシンキナーゼ ABL は RUNX 2 のチロシンリン酸化により乳癌の浸潤を促進する)
論文審査委員	教授 大橋俊孝 教授 安藤瑞生 教授 土井原博義

学位論文内容の要旨

Breast cancer is one of the most common cancers in Japanese women. According to the latest Japanese National Vital Statistics, breast cancer is the fifth leading cause of cancer-associated death in Japanese women. Invasion, the first step of metastasis, is a process in which cancer cells overcome barriers of the extracellular matrix by secreting various proteases such as matrix metalloprotease (MMP). In this study, we have uncovered a unique activation model of transcription factors between tyrosine kinase ABL and RUNX2, an osteoblastic master transcription factor, for cancer invasion. We show that ABL directly binds to, phosphorylates, and activates RUNX2 through its SH2 domain in a kinase activity-dependent manner and that the complex formation of these proteins is required for expression of its target gene MMP13. Additionally, we show that the RUNX2 transcriptional activity is dependent on the number of its tyrosine residues that are phosphorylated by ABL. In addition to regulation of RUNX2 activity, we show that ABL transcriptionally enhances RUNX2 expression through activation of the bone morphogenetic protein (BMP)-SMAD pathway. Lastly, we show that ABL expression in highly metastatic breast cancer MDA-MB231 cells is associated with their invasive capacity and that ABL-mediated invasion is abolished by depletion of endogenous RUNX2 or MMP13. Our study provides new mechanistic insights into the roles of the ABL-RUNX2 complex for cancer invasion.

論文審査結果の要旨

最新の人口動態統計によると、乳がんは日本人女性のがん関連死の第 5 位の原因となっている。転移の最初のステップである浸潤には、がん細胞がマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) などを分泌し、細胞外マトリックスの障壁を乗り越えることが重要なプロセスである。転移の機序の解明は乳がんの治療や再発予防に重要である。

本研究では、チロシンキナーゼ ABL が RUNX2 に直接結合し、チロシン残基をリン酸化し、キナーゼ活性依存的に SH2 ドメインを介して活性化すること、そしてこれらのタンパク質の複合体形成がその標的遺伝子 MMP13 の発現に必要であることを示した。さらに、RUNX2 の転写活性は、ABL によってリン酸化される RUNX2 のチロシン残基の数に依存することも明らかにした。RUNX2 活性の制御に加えて、ABL は骨形成タンパク質 (BMP) -SMAD 経路の活性化を通じて RUNX2 の発現を転写的に増強することを示した。最後に、転移性の高い乳がん MDA-MB231 細胞における ABL の発現は、その浸潤能力と関連しており、ABL を介した浸潤は、内因性の RUNX2 や MMP13 をノックダウンさせることで消失することを示した。

委員から、今回発見した ABL-RUNX2-MMP13 系に効果のある阻害剤について質問があり、イマチニブの有効性を回答した。

本研究は、チロシンキナーゼ ABL が RUNX2 のリン酸化を介して MMP13 を活性化し、乳がん細胞の転移を促進することを新しく見出した重要な研究であり、乳がんの治療や再発予防の端緒となる価値のある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。