

Title	がん分子標的治療薬耐性細胞における細胞増殖シグナルの変動に関する研究
Sub Title	Alteration of proliferation signals in cells resistant to molecular target drugs against cancer
Author	杉本, 芳一 (Sugimoto, Yoshikazu)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>これまでの研究で申請者らは、aurora kinase阻害薬耐性細胞でAKT3の発現の亢進と活性化が起こっていること、およびmyristoyl AKT3導入細胞ではAURK阻害薬が誘導するaneuploidyの出現が抑制されることを示してきた。本研究では、AKT3の発現が、細胞分裂のM期において、3個以上の紡錘体極が存在するmultipolar spindleの出現頻度にどう影響するかについて検討した。阻害薬非存在下の通常の培養条件において、ヒト結腸癌HCT116細胞およびヒト卵巣癌A2780細胞のmultipolar spindleの出現頻度は、それぞれ2%、12%であった。HCT116細胞に活性型AKT3であるmyr-AKT3を安定発現させたHCT116/AKT-14細胞およびHCT116/AKT-18細胞のmultipolar spindleの出現頻度は、ともに3%であった。Aurora kinase阻害薬VX-680は、HCT116細胞のmultipolar spindleの出現頻度を8%に増大させたが、HCT116/AKT-14細胞およびHCT116/AKT-18細胞のmultipolar spindleの出現頻度は4%であり、その増大は少なかった。AKT阻害薬AZD5363の処理でも、同様の傾向を示した。したがって、HCT116細胞において、活性型AKT3は、阻害薬が誘導するmultipolar spindleの出現頻度を低下させることが示された。A2780細胞に活性型AKT3であるAKT3 (E17K) を安定発現させたA2780/AKT-26細胞およびA2780/AKT-27細胞のmultipolar spindleの出現頻度は、それぞれ2%、3%であった。したがって、A2780細胞においては、活性型AKT3は、阻害薬非存在下の通常の培養条件においても、multipolar spindleの出現頻度を低下させた。また、Aurora kinase阻害薬VX-680、AKT阻害薬AZD5363は、A2780細胞、A2780/AKT-26細胞およびA2780/AKT-27細胞のmultipolar spindleの出現頻度を増大させたが、A2780/AKT-26細胞およびA2780/AKT-27細胞におけるこれらの阻害薬存在下でのmultipolar spindleの出現頻度は、A2780細胞より低かった。以上より、活性型AKT3は、multipolar spindleの出現頻度を低下させると結論した。</p> <p>In previous studies, we reported the upregulation of AKT3 in cancer cells resistant to aurora kinase inhibitors (AURKis). We also reported that the levels of AURKi-induced aneuploidy in myristoyl AKT3-transfected cells were lower than that of the parental cells. In the present study, my laboratory members and I evaluated the effect of AKT3 on the formation of multipolar spindles characterized by more than three spindle poles in the mitotic phase of cell division. In normal culture condition, frequencies of multipolar spindle formation in human colon HCT116 and human ovarian A2780 cells were 2 % and 12 %, respectively. Frequencies of multipolar spindle formation in HCT116/AKT-14 and HCT116/AKT-18 cells that stably express myristoyl AKT3 were approximately 3 %. AURKi VX-680 increased the frequency of multipolar spindle formation in HCT116 cells to 8 %, however, those in HCT116/AKT-14 and HCT116/AKT-18 cells were only 4 %. Similar results were obtained when cells were treated with AKT inhibitor AZD5363. These results show that active AKT3 lowered the frequencies of inhibitors-induced multipolar spindle formation of HCT116 cells. Frequencies of multipolar spindle formation in A2780/AKT-26 and A2780/AKT-27 cells that stably express E17K-AKT3 were 2 % and 3 %, respectively. This result shows that active AKT3 lowered the frequencies of multipolar spindle formation of A2780 cells in the absence of inhibitors. VX-680 and AZD5363 increased the frequencies of multipolar spindle formation in A2780, A2780/AKT-26, and A2780/AKT-27 cells. The frequencies of multipolar spindle formation in the inhibitors-treated A2780/AKT-26, and A2780/AKT-27 cells were lower than that in the inhibitors-treated A2780 cells. These results show that active AKT3 lower the frequency of multipolar spindle formation.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190134

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	教授	補助額	500（特B）千円
	氏名	杉本 芳一	氏名（英語）	Yoshikazu SUGIMOTO		
研究課題（日本語）						
がん分子標的治療薬耐性細胞における細胞増殖シグナルの変動に関する研究						
研究課題（英訳）						
Alteration of proliferation signals in cells resistant to molecular target drugs against cancer						
1. 研究成果実績の概要						
<p>これまでの研究で申請者らは、aurora kinase 阻害薬耐性細胞で AKT3 の発現の亢進と活性化が起こっていること、および myristoyl AKT3 導入細胞では AURK 阻害薬が誘導する aneuploidy の出現が抑制されることを示してきた。本研究では、AKT3 の発現が、細胞分裂の M 期において、3 個以上の紡錘体極が存在する multipolar spindle の出現頻度にごう影響するかについて検討した。阻害薬非存在下の通常の培養条件において、ヒト結腸癌 HCT116 細胞およびヒト卵巣癌 A2780 細胞の multipolar spindle の出現頻度は、それぞれ 2%、12%であった。HCT116 細胞に活性型 AKT3 である myr-AKT3 を安定発現させた HCT116/AKT-14 細胞および HCT116/AKT-18 細胞の multipolar spindle の出現頻度は、ともに 3%であった。Aurora kinase 阻害薬 VX-680 は、HCT116 細胞の multipolar spindle の出現頻度を 8%に増大させたが、HCT116/AKT-14 細胞および HCT116/AKT-18 細胞の multipolar spindle の出現頻度は 4%であり、その増大は少なかった。AKT 阻害薬 AZD5363 の処理でも、同様の傾向を示した。したがって、HCT116 細胞において、活性型 AKT3 は、阻害薬が誘導する multipolar spindle の出現頻度を低下させることが示された。A2780 細胞に活性型 AKT3 である AKT3 (E17K)を安定発現させた A2780/AKT-26 細胞および A2780/AKT-27 細胞の multipolar spindle の出現頻度は、それぞれ 2%、3%であった。したがって、A2780 細胞においては、活性型 AKT3 は、阻害薬非存在下の通常の培養条件においても、multipolar spindle の出現頻度を低下させた。また、Aurora kinase 阻害薬 VX-680、AKT 阻害薬 AZD5363 は、A2780 細胞、A2780/AKT-26 細胞および A2780/AKT-27 細胞の multipolar spindle の出現頻度を増大させたが、A2780/AKT-26 細胞および A2780/AKT-27 細胞におけるこれらの阻害薬存在下での multipolar spindle の出現頻度は、A2780 細胞より低かった。以上より、活性型 AKT3 は、multipolar spindle の出現頻度を低下させると結論した。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>In previous studies, we reported the upregulation of AKT3 in cancer cells resistant to aurora kinase inhibitors (AURKis). We also reported that the levels of AURKi-induced aneuploidy in myristoyl AKT3-transfected cells were lower than that of the parental cells. In the present study, my laboratory members and I evaluated the effect of AKT3 on the formation of multipolar spindles characterized by more than three spindle poles in the mitotic phase of cell division. In normal culture condition, frequencies of multipolar spindle formation in human colon HCT116 and human ovarian A2780 cells were 2 % and 12 %, respectively. Frequencies of multipolar spindle formation in HCT116/AKT-14 and HCT116/AKT-18 cells that stably express myristoyl AKT3 were approximately 3 %. AURKi VX-680 increased the frequency of multipolar spindle formation in HCT116 cells to 8 %, however, those in HCT116/AKT-14 and HCT116/AKT-18 cells were only 4 %. Similar results were obtained when cells were treated with AKT inhibitor AZD5363. These results show that active AKT3 lowered the frequencies of inhibitors-induced multipolar spindle formation of HCT116 cells. Frequencies of multipolar spindle formation in A2780/AKT-26 and A2780/AKT-27 cells that stably express E17K-AKT3 were 2 % and 3 %, respectively. This result shows that active AKT3 lowered the frequencies of multipolar spindle formation of A2780 cells in the absence of inhibitors. VX-680 and AZD5363 increased the frequencies of multipolar spindle formation in A2780, A2780/AKT-26, and A2780/AKT-27 cells. The frequencies of multipolar spindle formation in the inhibitors-treated A2780/AKT-26, and A2780/AKT-27 cells were lower than that in the inhibitors-treated A2780 cells. These results show that active AKT3 lower the frequency of multipolar spindle formation.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Kato Y, Kondo S, Itakura T, Tokunaga M, Hatayama S, Katayama K, Sugimoto Y.	SNAIL- and SLUG-induced side population phenotype of HCT116 human colorectal cancer cells and its regulation by BET inhibitors.	Biochem Biophys Res Commun	521(1): 152-157, 2020			
Kondo S, Kato Y, Minagawa S, Sugimoto Y.	STAT1 upregulates glutaminase and modulates amino acids and glutathione metabolism.	Biochem Biophys Res Commun	2020 in press			