

Title	神経内分泌前立腺癌におけるMUC1-クロマチンリモデリング因子複合体を制御する意義
Sub Title	The significance of the MUC1-chromatin remodeling factor complex in neuroendocrine prostate cancer
Author	安水, 洋太(Yasumizu, Yota)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2023
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>我々は糖タンパクであるムチン1 (MUC1) が前立腺癌の神経内分泌分化に関与することを報告してきた。mSWI/SNFは発生および発癌におけるクロマチンリモデリングにおいて機能する。今回去勢抵抗性前立腺癌 (Castration-resistant prostate cancer: CRPC) におけるMUC1とmSWI/SNFの働きについて研究した。Tet on/offシステムを用いてCRPC細胞株LNCaP-AIにおけるMUC1発現を抑制した所、mSWI/SNFの構成因子であるBRG1やARID1Aの発現は抑制された。その他のCRPC細胞株であるDU145や神経内分泌前立腺癌 (Neuroendocrine prostate cancer: NEPC) 細胞株NCI - H660でも同様の結果であった。MUC1ネガティブ前立腺細胞株LNCaPにMUC1を導入するとBRG1やARID1Aの発現は亢進した。MUC1は転写因子として働かないため、他の転写因子が関与することが示唆された。過去にMUC1がE2F1依存性メカニズムでEZH2を活性化することが報告されている。今回E2F1に着目した。E2F1の抑制はLNCaP-AIにおけるBRG1やARID1Aの発現を抑制した。核内の免疫沈降法を用いてMUC1をプルダウンしたところ、サンプル内にE2F1の発現を認めた。DU145でも同様の結果であった。BRG1とARID1Aのプロモーター領域でのMUC1とE2F1についてクロマチン免疫沈降法を用いて評価した。BRG1とARID1Aのプロモーター領域におけるE2F1結合部位にMUC1の発現が亢進していた。この結果は、核内でMUC1とE2F1が結合し、BRG1やARID1Aの発現調整を行うことを示唆した。既存のデータベースでは、CRPCと比較してNEPCでBRG1・ ARID1の発現の亢進を認める。MUC1・ mSWI/SNF軸のNEPC分化への関与について評価した。NOTCH1が神経内分泌分化に関与することが報告されている。LNCaP-AIにおいてMUC1及びE2F1の抑制によってNOTCH1発現が抑制された。DU145やNCI-H660でも同様の結果であった。MUC1はE2F1を介してmSWI/SNF複合体に作用し、神経内分泌分化の一端を担っていることが示唆された。</p> <p>We have reported that the glycoprotein mucin 1 (MUC1) promotes the neuroendocrine differentiation in prostate cancer. mSWI/SNF functions in chromatin remodeling in development and carcinogenesis. In this study, we investigated the functions of MUC1 and mSWI/SNF in castration-resistant prostate cancer (CRPC). Inhibition of MUC1 expression in the CRPC cell line LNCaP-AI using the Tet on/off system decreased the expression of BRG1 and ARID1A, which are the components of mSWI/SNF. Similar results were obtained in other CRPC cell lines, DU145 and Neuroendocrine prostate cancer (NEPC) cell line NCI-H660. Introduction of MUC1 into the MUC1-negative prostate cell line LNCaP increased the expression of BRG1 and ARID1A. Since MUC1 does not act as a transcription factor, other transcription factors were suggested to be involved. It has previously been reported that MUC1 activates EZH2 through an E2F1-dependent mechanism. This time, we focused on E2F1. Suppression of E2F1 decreased the expression of BRG1 and ARID1A in LNCaP-AI. Pulling down MUC1 using nuclear immunoprecipitation revealed E2F1 expression in the samples. Similar results were obtained in DU145. MUC1 and E2F1 in the promoter regions of BRG1 and ARID1A were assessed using chromatin immunoprecipitation. MUC1 expression was enhanced at E2F1 binding sites in the promoter regions of BRG1 and ARID1A. This result suggested that MUC1 and E2F1 bind in the nucleus and regulate the expression of BRG1 and ARID1A. Existing databases show increased expression of BRG1 and ARID1 in NEPC compared to CRPC. We evaluated the involvement of the MUC1-mSWI/SNF axis in NEPC differentiation. NOTCH1 has been reported to act on neuroendocrine differentiation. Suppression of MUC1 and E2F1 decreased NOTCH1 expression in LNCaP-AI. Similar results were obtained with DU145 and NCI-H660. It was suggested that MUC1 acts on the mSWI/SNF complex via E2F1 and plays a role in neuroendocrine differentiation.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2022000010-20220241

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	医学部臨床教室	職名	助教(有期・医学部)	補助額	500(特B)千円
	氏名	安水 洋太	氏名(英語)	YOTA YASUMIZU		
研究課題(日本語)						
神経内分泌前立腺癌におけるMUC1-クロマチンリモデリング因子複合体を制御する意義						
研究課題(英訳)						
The significance of the MUC1-chromatin remodeling factor complex in neuroendocrine prostate cancer						
1. 研究成果実績の概要						
<p>我々は糖タンパクであるムチン1(MUC1)が前立腺癌の神経内分泌分化に関与することを報告してきた。mSWI/SNFは発生および発癌におけるクロマチンリモデリングにおいて機能する。今回去勢抵抗性前立腺癌(Castration-resistant prostate cancer: CRPC)におけるMUC1とmSWI/SNFの働きについて研究した。Tet on/offシステムを用いてCRPC細胞株LNCaP-AIにおけるMUC1発現を抑制した所、mSWI/SNFの構成因子であるBRG1やARID1Aの発現は抑制された。その他のCRPC細胞株であるDU145や神経内分泌前立腺癌(Neuroendocrine prostate cancer: NEPC)細胞株NCI-H660でも同様の結果であった。MUC1ネガティブ前立腺細胞株LNCaPにMUC1を導入するとBRG1やARID1Aの発現は亢進した。MUC1は転写因子として働かないため、他の転写因子が関与することが示唆された。過去にMUC1がE2F1依存性メカニズムでEZH2を活性化することが報告されている。今回E2F1に着目した。E2F1の抑制はLNCaP-AIにおけるBRG1やARID1Aの発現を抑制した。核内の免疫沈降法を用いてMUC1をプルダウンしたところ、サンプル内にE2F1の発現を認めた。DU145でも同様の結果であった。BRG1とARID1Aのプロモーター領域でのMUC1とE2F1についてクロマチン免疫沈降法を用いて評価した。BRG1とARID1Aのプロモーター領域におけるE2F1結合部位にMUC1の発現が亢進していた。この結果は、核内でMUC1とE2F1が結合し、BRG1やARID1Aの発現調整を行うことを示唆した。既存のデータベースでは、CRPCと比較してNEPCでBRG1・ARID1の発現の亢進を認める。MUC1・mSWI/SNF軸のNEPC分化への関与について評価した。NOTCH1が神経内分泌分化に関与することが報告されている。LNCaP-AIにおいてMUC1及びE2F1の抑制によってNOTCH1発現が抑制された。DU145やNCI-H660でも同様の結果であった。MUC1はE2F1を介してmSWI/SNF複合体に作用し、神経内分泌分化の一端を担っていることが示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
<p>We have reported that the glycoprotein mucin 1 (MUC1) promotes the neuroendocrine differentiation in prostate cancer. mSWI/SNF functions in chromatin remodeling in development and carcinogenesis. In this study, we investigated the functions of MUC1 and mSWI/SNF in castration-resistant prostate cancer (CRPC). Inhibition of MUC1 expression in the CRPC cell line LNCaP-AI using the Tet on/off system decreased the expression of BRG1 and ARID1A, which are the components of mSWI/SNF. Similar results were obtained in other CRPC cell lines, DU145 and Neuroendocrine prostate cancer (NEPC) cell line NCI-H660. Introduction of MUC1 into the MUC1-negative prostate cell line LNCaP increased the expression of BRG1 and ARID1A. Since MUC1 does not act as a transcription factor, other transcription factors were suggested to be involved. It has previously been reported that MUC1 activates EZH2 through an E2F1-dependent mechanism. This time, we focused on E2F1. Suppression of E2F1 decreased the expression of BRG1 and ARID1A in LNCaP-AI. Pulling down MUC1 using nuclear immunoprecipitation revealed E2F1 expression in the samples. Similar results were obtained in DU145. MUC1 and E2F1 in the promoter regions of BRG1 and ARID1A were assessed using chromatin immunoprecipitation. MUC1 expression was enhanced at E2F1 binding sites in the promoter regions of BRG1 and ARID1A. This result suggested that MUC1 and E2F1 bind in the nucleus and regulate the expression of BRG1 and ARID1A. Existing databases show increased expression of BRG1 and ARID1 in NEPC compared to CRPC. We evaluated the involvement of the MUC1-mSWI/SNF axis in NEPC differentiation. NOTCH1 has been reported to act on neuroendocrine differentiation. Suppression of MUC1 and E2F1 decreased NOTCH1 expression in LNCaP-AI. Similar results were obtained with DU145 and NCI-H660. It was suggested that MUC1 acts on the mSWI/SNF complex via E2F1 and plays a role in neuroendocrine differentiation.</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)			