

がん細胞の増殖・転移を促進する新たながん遺伝子を発見 -転写因子 NRF3 によるタンパク質分解の異常制御を介したがん増悪メカニズム-

【研究のポイント】

- ✓ 大腸がんをはじめとする様々な腫瘍組織で、転写因子 NRF3^{注1}の量が増加していることを発見した。
- ✓ NRF3 量の増加によって、がん細胞が増殖・転移しやすくなることを明らかにした。
- ✓ NRF3 は、タンパク質分解酵素プロテアソーム^{注2}の活性を高めることでがん抑制因子^{注3}の働きを阻害していることを見出した。

【研究概要】

正常な細胞では、無秩序な細胞増殖による腫瘍形成や他臓器への転移が生じないように「がん抑制因子」が常に監視しています。これまでの研究では、がん抑制因子の働きが失われる場合の多くは、DNA に傷が入る遺伝子変異によるものだと考えられてきました。しかし近年では、がん抑制因子が遺伝子変異していないがん細胞も数多く存在することが報告されつつある一方で、そのようながん増悪メカニズムには不明な点が多く残されていました。同志社大学生命医科部の和久剛（わく つよし）助教と小林聡（こばやし あきら）教授らの研究グループは、がん抑制因子の働きを阻害する新たながん遺伝子として転写因子 NRF3 を発見しました。NRF3 の量は、大腸がんをはじめとする様々な腫瘍組織で増加していました。また腫瘍形成やがん転移を模した実験条件化では、NRF3 の量が増えると腫瘍が大きくなり転移しやすくなることがわかりました。興味深いことに、NRF3 量を増やすとタンパク質分解酵素であるプロテアソームの活性が高くなる一方で、NRF3 量を減らすとがん抑制因子のタンパク質が増えてがん細胞が死滅することを明らかにしました。さらに公共のヒトがんデータベース解析から、NRF3 はプロテアソーム活性を上昇させることで大腸がん患者の予後不良の原因になる可能性を見出しました。このように本研究では、NRF3 が遺伝子変異ではなく、タンパク質分解活性を異常に高めることでがん抑制因子の機能を阻害するがん増悪メカニズムを発見し、新たな抗がん剤の創薬につながることを期待されます。

本研究成果は、2020年3月2日（米国東部時間、日本時間3日）に米国科学雑誌 *Molecular and Cellular Biology* オンライン版にて発表されました。

【研究内容】

がん細胞に共通する能力として、無秩序な細胞増殖（腫瘍形成）や他臓器への転移があげられます。このようながん増悪が生じないように、正常な細胞ではがん抑制因子が常に監視しています。これまでのがん研究では、がん抑制因子の働きが失われる場合の多くは、DNAに傷が入る遺伝子変異によるものだと考えられてきました。しかし近年では、がん抑制因子が遺伝子変異していないがん細胞も数多く存在することが報告されつつある一方で、そのようながん増悪メカニズムには不明な点が多く残されていました。

同志社大学生命医科学部医生命システム学科遺伝子情報研究室の和久剛（わく つよし）助教と、同大学大学院生命医科学研究科医生命システム専攻遺伝情報研究室の小林聡（こばやし あきら）教授、東京大学大学院薬学研究科蛋白質代謝学教室の濱崎純（はまざき じゅん）助教と村田茂穂（むらた しげお）教授、京都大学 iPS 研究所未来生命科学開拓部門の渡辺亮（わたなべ あきら）特定拠点助教、日本医科大学先端医学研究所タンパク質間相互作用学部門の浜窪隆雄（はまくぼ たかお）教授らの研究グループは、がん抑制因子の働きを阻害する新たながん遺伝子である転写因子 NRF3 を発見しました。

NRF3 の量は、大腸がんをはじめとする様々な腫瘍組織で増加していることを発見しました（図 1A）。そこで NRF3 の量を増やしたヒトがん細胞を作製し、マウスに移植しました。この腫瘍形成やがん転移を模した実験条件下では、NRF3 の量が増えると腫瘍が大きくなるだけでなく、肝臓へ転移しやすくなっていることを明らかにしました（図 1B）。次に NRF3 がどのようにがん増悪を引き起こすのかを詳細に解析した結果、大変興味深いことに、NRF3 量を増やしたがん細胞ではタンパク質分解酵素であるプロテアソームの活性が高まっていることがわかりました（図 1C）。また一方で、NRF3 量を減らしたがん細胞では、がん抑制因子である p53 や Rb (Retinoblastoma) のタンパク質が増えることを見出しました（図 1D）。さらに大腸がん患者の公共データベース解析から、NRF3 によるプロテアソーム活性の上昇が生存率の低下などの予後不良と関連することを確認しています（図 1E）。

本研究により、タンパク質分解活性の異常上昇によるがん増悪メカニズムの一端が解明されたことで、今後の抗がん剤開発の新機軸になることが期待されます（図 1F）。また NRF3 量は膵臓がんなどでも増加していることから、大腸がん以外の癌種においても有効な治療標的になり得ると期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（研究代表者：和久剛、畠中惇至、小林聡）、上原記念生命科学財団研究助成金（研究代表者：和久剛）などの支援を受けて行われました。

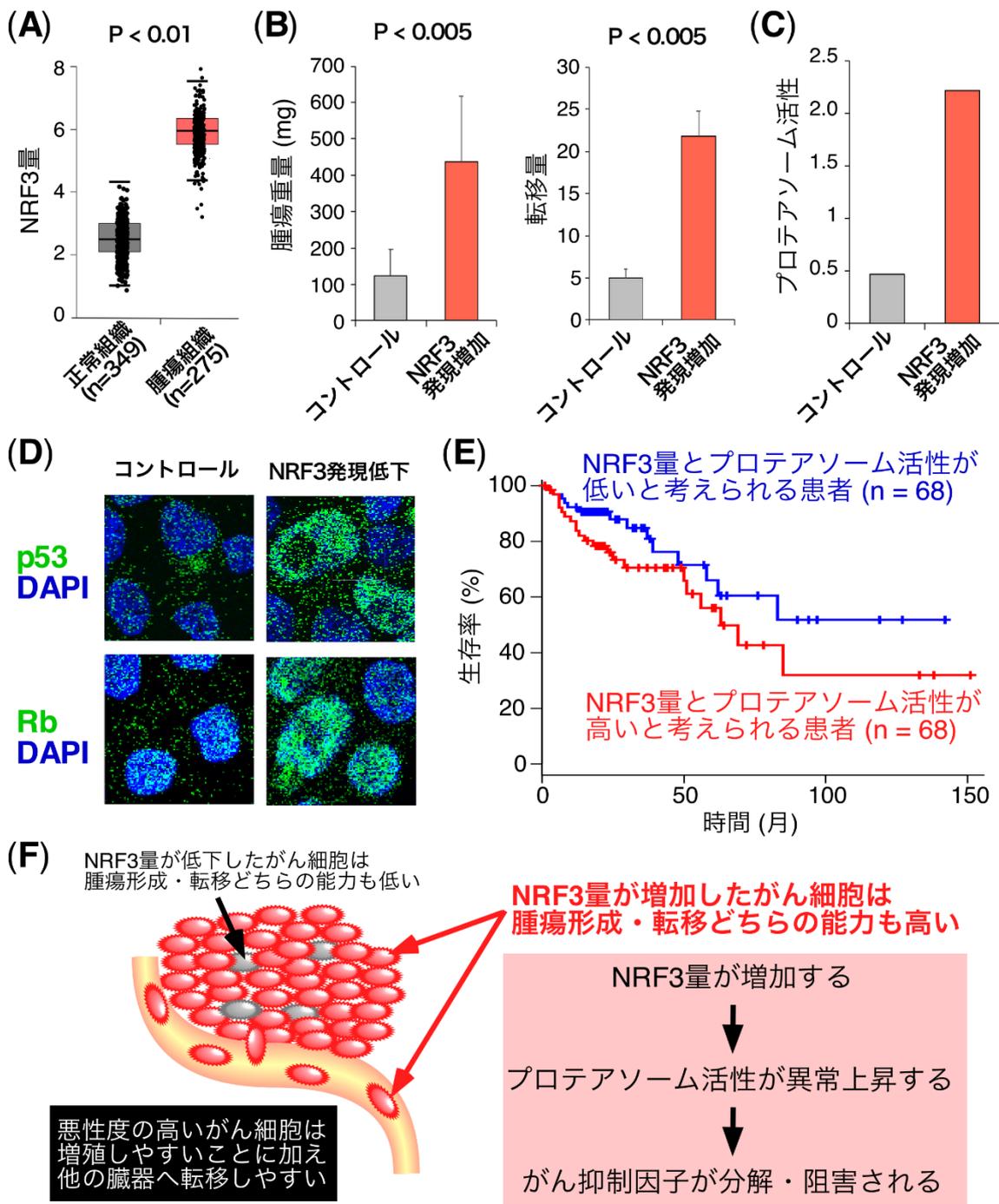


図. NRF3によるがん増悪メカニズム (A) 大腸における NRF3 量は、正常組織に比べ腫瘍組織で増加している。(B) NRF3 量の増加によって、皮下移植による腫瘍形成 (左) および脾臓移植による肝転移 (右) が促進する。(C) NRF3 量の増加によって、タンパク質分解酵素であるプロテアソームの活性が強まる (n=2, 平均値)。(D) NRF3 量の低下によって、がん抑制因子 p53 および Rb のタンパク質量が増加する(p53 と Rb のタンパク質は緑色、細胞核は青色の DAPI で示している)。(E) NRF3 量とプロテアソーム活性が上昇すると、大腸がん患者の生存率が低下する可能性がある(Logrank P=0.1)。(F) 本研究で発見した新たながん増悪メカニズムのモデル図

【用語説明】

注 1 転写因子 NRF3

転写因子（転写制御因子）は、ゲノム DNA 上の特定の塩基配列に結合し、RNA ポリメラーゼによる転写を促進あるいは抑制するタンパク質の一群である。DNA に結合するドメインと他のタンパク質などと相互作用し転写制御に関わるドメインを有する。NRF3 は、塩基性領域-ロイシンジッパー（bZIP）型転写因子である CNC（cap 'n' collar）群転写因子の 1 つである。NRF3 は、小 Maf（small Musculoaponeurotic fibrosarcoma）群転写因子と bZIP ドメインを介して二量体を形成することで、標的 DNA モチーフ(5'-TGA[C/G]NNNGC-3'; N は任意の塩基)を認識する。

注 2 タンパク質分解酵素プロテアソーム

すべての真核生物に保存されているプロテアーゼ複合体である。多数のサブユニット因子から構成されており、プロテアーゼ活性を有する 20S プロテアソームと、基質認識などに関わる 19S 複合体 2 つの機能的なサブコンプレックスに大別される。各サブコンプレックスの組み立てを補助する因子も複数同定されている。

注 3 がん抑制因子

がんの発生を抑制する機能を持つ。本研究で着目した p53 と Rb は、どちらも代表的ながん抑制因子として知られており、細胞の増殖を止めて遺伝子変異を修復し、万が一修復できなかった場合も障害を受けた細胞を安全に除去することで周辺の正常細胞を保護する役割をもつ。したがって、がん抑制因子自体が遺伝子変異してしまう、あるいはその量が減少すると、セーフティーネットとしての機能が低下し、がんの発生率が劇的に上昇してしまう。

【論文情報】

Title: NRF3-POMP-20S proteasome assembly axis promotes cancer development *via* ubiquitin-independent proteolysis of p53 and Rb

Authors: Tsuyoshi Waku, Nanami Nakamura, Misaki Koji, Hidenori Watanabe, Hiroki Katoh, Chika Tatsumi, Natsuko Tamura, Atsushi Hatanaka, Syuuhei Hirose, Hiroyuki Katayama, Misato Tani, Yuki Kubo, Jun Hamazaki, Takao Hamakubo, Akira Watanabe, Shigeo Murata, Akira Kobayashi

タイトル：NRF3-POMP-20S プロテアソーム組立て軸は p53 と Rb のユビキチン非依存的なタンパク質分解を介してがん進展を促進する。

著者：和久剛、中村七海、糀美早紀、渡辺秀教、加藤裕紀、辰巳千夏、田村奈都子、畠中惇至、廣瀬修平、片山寛之、谷美里、久保優希、濱崎純、浜窪隆雄、渡辺亮、村田茂穂、小林聡

掲載誌：Molecular and Cellular Biology

DOI: 10.1128/MCB.00597-19

URL : <https://mcb.asm.org/content/early/2020/02/25/MCB.00597-19>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

同志社大学生命医科学部医生命システム学科遺伝情報研究室

助教 和久 剛 (わく つよし)

電話番号：0774-65-6280

Eメール：twaku@mail.doshisha.ac.jp

同志社大学大学院生命医科学研究科医生命システム専攻遺伝情報研究室

教授 小林 聡 (こばやし あきら)

電話番号：0774-65-6273

Eメール：akobayas@mail.doshisha.ac.jp

(取材に関すること)

同志社大学広報部広報課

電話：075-251-3120

Eメール：ji-koho@mail.doshisha.ac.jp