



東北大学

東北大学

担当部署連絡先 研究推進課基盤研究係
E-mail : kenjyo@grp.tohoku.ac.jp

作成日 : 2020年12月8日
更新日 : —

科研費
KAKENHI

難治性肺がんの幹細胞性を制御するゲノム領域の発見

研究者所属・職名 : 加齢医学研究所・教授

ふりがな もとはし ほづみ

氏名 : 本橋 ほづみ

主な採択課題 :

- [基盤研究 \(B\) 「NRF2依存性がんの発症メカニズムの解明」 \(2018-2020\)](#)
- [挑戦的萌芽研究 「NRF2依存性難治がんにおける抗腫瘍免疫感受性の増強機構」 \(2016\)](#)

分野 : 医化学、病態医化学

キーワード : KEAP1-NRF2制御系、酸化ストレス、代謝制御、エピゲノム、肺がん

課題

- 転写因子NRF2は、正常な状態では生体防御に関わる様々な遺伝子を活性化することで私たちの健康維持において重要な役割を果たしている。しかし、異常に活性化すると極めて予後不良な非小細胞肺がん (NRF2活性化がん) の原因となる。これまでの研究から、異常に活性化しているNRF2の働きを阻害すれば、このようながん細胞の増殖を抑制し、抗がん剤の効果を改善できることが観察されている。しかし、NRF2阻害剤を服用すれば、全身の正常な細胞のNRF2も抑制されてしまうことになり、生体防御因子であるNRF2の重要性を鑑みると、様々な副作用の発生が懸念される。そのため、正常細胞に対する影響を最小限に抑えつつ、NRF2活性化がんを効果的に駆逐する治療標的の開発が望まれていた。
- 本研究では、正常細胞でのNRF2機能とは関係がなく、NRF2が異常に活性化しているNRF2活性化肺がん細胞においてのみ、NRF2の標的遺伝子として活性化され、かつ、がんの悪性化に寄与する因子を、理想的な治療標的として探索した。

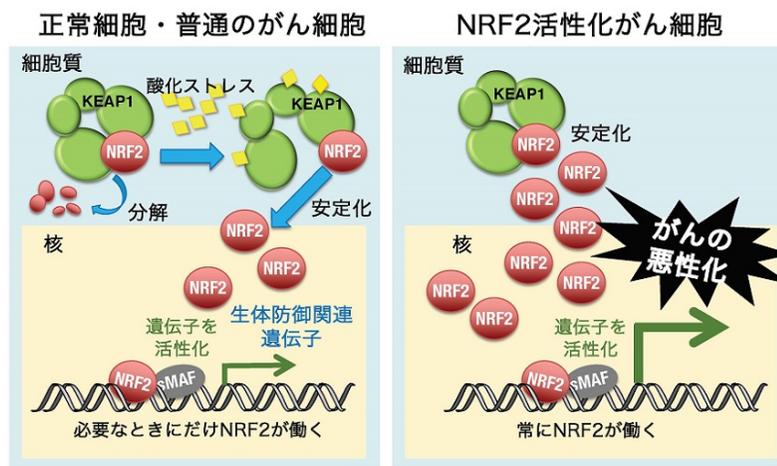


図1 NRF2活性化がんでは、NRF2が常に働き、がん細胞の悪性化をもたらしている

難治性肺がんの幹細胞性を制御するゲノム領域の発見

研究成果

- NRF2が異常に活性化しているNRF2活性化肺がん細胞と普通の肺がん細胞とで、NRF2標的遺伝子の違いを検討した。RNAシーケンスとChIPシーケンスという網羅的解析手法を組み合わせて、NRF2が制御する遺伝子発現とエンハンサー形成を比較したところ、NRF2活性化肺がん細胞に特異的なNRF2の標的遺伝子を見出すことができた。すなわち、NRF2活性化肺がん細胞では、NRF2がもう一つの転写因子CEBPBと協調的に働くことで、通常とは異なる遺伝子座に結合してエンハンサーを形成し、その遺伝子の転写を活性化することがわかった(図2)。なかでも、NOTCH3遺伝子座でNRF2が結合するゲノム領域は、NRF2活性化肺がん細胞でのみエンハンサーとして作用し、NOTCH3タンパク質を増加させる。これにより、NRF2活性化肺がん細胞では、がん幹細胞性が強化され、がんの再発リスクを大きくするものと考えられる。これは、NOTCH3を阻害すると、悪性度の高いNRF2活性化肺がんのがん幹細胞性を抑制できる、つまり、NOTCH3はNRF2活性化肺がんにおける治療標的として有効であることを意味する。

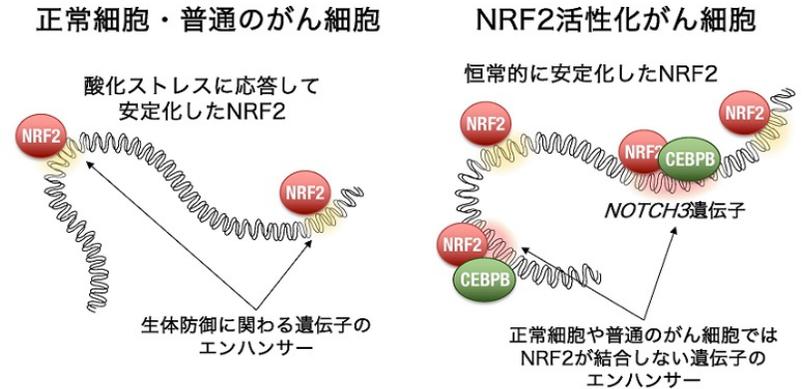


図2 NRF2活性化がんでは、通常NRF2が結合しない部位にNRF2が結合してエンハンサーを形成している

今後の展望

- NRF2活性化がんでは、細胞膜上の薬剤を排泄するトランスポーターの発現が増加しており、抗がん剤を速やかに排泄してしまうことが難治性の原因の一つである。NOTCH3は膜タンパク質であり、細胞外からの機能阻害が可能であることから、NOTCH3を狙った治療戦略はNRF2活性化肺がんが増加している薬剤排泄トランスポーターの影響を回避できると考えられる(図3)。NRF2活性化がんは、がんの遺伝子変異の解析から診断可能であることから、本研究成果は、がんの遺伝子診断に基づいたオーダーメイドがん治療として有効であることが期待される。また、本研究では、がん細胞自体の特性を中心に解析をすすめたが、NRF2活性化肺がん腫瘍では免疫細胞の浸潤が抑制されていることも報告されてきている。今後は、がん細胞でのNRF2活性化が、どのようにして、腫瘍微小環境に影響をおよぼすのかを明らかにして、さらに有効な治療標的を同定したいと考えている。

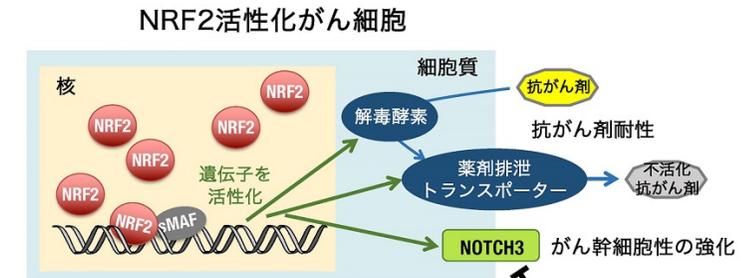


図3 強力な解毒代謝機能を有するNRF2活性化がんに対して、細胞外から機能阻害が可能なNOTCH3は有効な治療標的である