

# 同志社大学

## 2015年度 個人研究費研究経過・成果報告書

2015年 3月 16日提出

所 属	職 名	氏 名
生命医科学部	助教	和久 剛
研 究 題 目	NRF1/3 依存的プロテアソーム制御の破綻による大腸ガン幹細胞の悪性化	
研 究 成 果 の 概 要	<p>転写因子 NRF は、通常ユビキチン-プロテアソーム系で分解され、酸化ストレス等の刺激によって活性化するストレス防御分子である。NRF には 3 つのホモログ NRF1~3 が存在し、NRF1 はプロテアソーム構成因子を転写し神経変性疾患に関わること、NRF2 はペントースリン酸経路の酵素を転写しガン悪性化に関わることが報告されている。NRF3 は大腸ガン患者で高発現していることから、NRF2 同様にガンへの関与が示唆されていたものの、その標的遺伝子や機能は不明なままであった。そこで本研究では、ガン細胞における NRF3 の機能を解析することによって、その生物学的役割を解明することを目指す。</p> <p>データベース検索から NRF3 は他のガン種でも高発現していると予想されたため、本研究では大腸ガンを含む様々なガン細胞株を用いることにした。まず各ガン細胞の NRF3 発現量を判定量的リアルタイム PCR 法で確認したところ、大腸ガン以外にも神経膠腫や前立腺ガン、肺ガンの細胞株で NRF3 が高発現していることを見出した。そこで次に、NRF3 ノックダウンが細胞増殖へ関与するかを検討した。NRF3 の異なる配列を標的とする 3 種類の siRNA と、コントロール siRNA をトランスフェクションし 72 時間培養した後、血球換算盤で細胞数を計測した。その結果、NRF3 が高発現している大腸ガン細胞 HCT116、神経膠腫細胞 A172、前立腺ガン細胞 LNCaP、肺ガン細胞 A549 の増殖は、NRF3 ノックダウンにより有意に低下した。一方で、NRF3 発現が低い骨肉種細胞や子宮頸ガン細胞では、NRF3 ノックダウンによる増殖低下は見られなかった。さらに、NRF3 をノックダウンした大腸ガン細胞 HCF116 では、アポトーシスが亢進していることを FACS 解析によって見出した。したがって、NRF3 はアポトーシスを抑制することでガン細胞の増殖を亢進させる「ガンドライバー」と考えられる。以上の結果は、NRF3 とガンとの関連を示めす重要な知見であることから、特許の出願申請を行った（特願 2016-051934）。</p> <p>今後はプロテアソーム制御との関連についても解析し、NRF3 を介したプロテアソームとアポトーシスの関連、さらにはガン悪性化への影響について検討していきたい。</p>	