

NRF2 依存性がんの成立と悪性化機構

東北大学加齢医学研究所
遺伝子発現制御分野・教授

本橋 ほづみ 先生

日時:2018年3月22日(木)17時00分から
場所:放射線生物研究センター、1階セミナー室

KEAP1-NRF2 制御系は、生体における酸化ストレス応答において中心的な役割を果たしている。転写因子 NRF2 の重要性は、*Nrf2* 欠損マウスを用いた解析や、ヒトにおける *NRF2* 遺伝子の一塩基多型の報告から明らかにされている。そして、NRF2 の活性化は生体の抗酸化機能を強化することで、加齢関連疾患の予防や改善に有効であるとして、NRF2 誘導剤の開発がすすめられている。一方、ヒトの様々ながんにおいて KEAP1-NRF2 制御系が破綻し、NRF2 が恒常的に活性化していることも明らかになった。恒常的な NRF2 の活性化により、がん細胞は薬剤・放射線抵抗性を獲得する。実際、NRF2 陽性の肺がん患者の予後は不良であり、NRF2 は独立予後因子であることも確認された。さらに、我々は、恒常的に安定化した NRF2 がグルコースとグルタミンの代謝を改変することにより増殖に有利な代謝環境を実現していることを明らかにした。こうした NRF2 の機能は、増殖している細胞では特に増強されることがわかった。すなわち、NRF2 は細胞のストレス応答に加えて、増殖シグナルの存在下では細胞増殖を促進することが明らかになった。さらに最近、NRF2 はミトコンドリア機能を強化する作用も有するが、そのメカニズムの一つとしてミトコンドリアにおけるイオウ代謝の改変が重要である可能性を見いだした。がん細胞において過剰に活性化している NRF2 は、ストレス応答の鍵因子として治療抵抗性を賦与し、代謝の改変を通して細胞増殖・腫瘍形成を強力に促進することでがんの悪性化をもたらすと考えられる。

This seminar will be held in Japanese (言語:日本語). Mar. 22nd (2018)17:00~, at 1F Seminar Rm, Radiation Biology Center, Kyoto University.

連絡先:京都大学・放射線生物研究センター・突然変異機構研究部門

・クロマチン制御ネットワーク研究分野・井倉毅

Tsuyoshi IKURA (075-753-7556, ikurat@house.rbc.kyoto-u.ac.jp)