

# がんのメカニズム解明と創薬応用で患者さんに笑顔をお届け

和久 剛 医生命システム学科 助教



教員の横顔 Tsuyoshi Waku

生命の基本原則(生物学セントラルドグマ)について、転写や代謝など様々な側面から研究している。特に、転写因子NRF3を介したがん増殖・進行の分子メカニズムの解明と創薬への応用研究は高い評価を得ている。「趣味は研究!」と公言するほどの研究者気質の持ち主。同志社大学に赴任して教育(授業)も担当するようになったが、「研究も教育もコミュニケーションが大切」と話す。学生と年齢も近く、良い先輩的存在。

## がんはなぜ引き起こされるのか? 転写因子の未知なる機能を追求

がんはなぜ引き起こされるのか? 誰もが知りたいと考えているテーマの一つです。「転写因子NRF3に着目して、分子レベルで解明したいと考えています」と話すのは和久剛助教。私たちの体の情報は遺伝子DNAにすべて刻まれているのですが、その情報を読み取ってタンパク質などを合成するのに重要な役割を果たしているのが転写因子です。転写因子は数百種類あると言われてはいますが、なかでもこのNRF3は医生命システム学科の小林聡教授が世界で初めて発見したもので、様々ながん組織で発現・亢進が確認されています。

では、NRF3はがんや腫瘍にどのような影響を及ぼしているのでしょうか。和久助教は、ヒト肺がん細胞H1299をマウスに植え付け、実験的にNRF3を発現させてみました。すると、NRF3の発現量に比例して、腫瘍のサイズが大きくなり、重量も増加することが分かりました。「このメカニズムを解く鍵は、NRF3とよく似た性質を持つ転写因子NRF1にあったのです」。NRF1が全身で欠損したノックアウトマウスを作ると、ユビキチンというタンパク質が体内に蓄積し、生まれる前に死んでしまったり、運動失調を起こしたりすることが小林教授らの研究グループによって明らかにされています。これは体内の不要物を分解・除去するタンパク質「26Sプロテアソーム」の働きをNRF1が制御しているからだと考えられています。

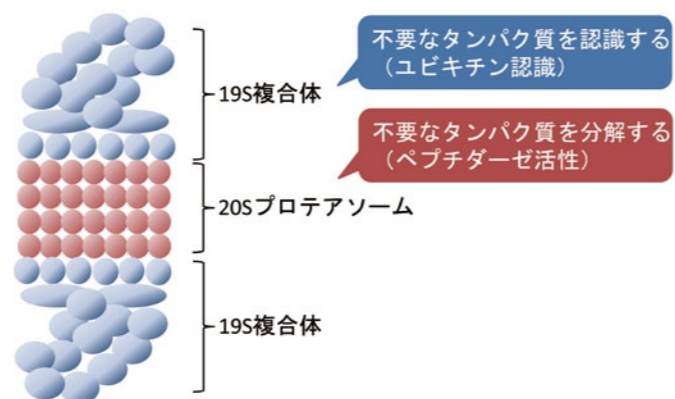
NRF3とNRF1はファミリーのような関係。もしかすると、がんや腫瘍が悪化する理由も、この26Sプロテアソームが深く関係しているのではないのでしょうか。

## がん抑制シグナルを阻害するMRF3の発現機構を解き明かす

26Sプロテアソームは、不要なタンパク質を認識する「19S複合体」と、シュレッターの役割を果たす「20Sプロテアソーム」が結合した構造をしています。しかし、和久助教は、NRF3がたくさん発現したヒトがん細胞ではシュレッター部分、つまり20Sプロテアソームだけが著しく亢進していることを突き止めました。何でもいから手当たり次第に分解してしまう…。「NRF3は、20Sプロテアソームを増やすことで、がんを抑制するようなタンパク質まで分解しているのではないのでしょうか」と説明します。

では、がんを抑制するタンパク質とは何でしょう? 和久助教は、がん抑制因子の中でもメジャーなp53タンパク質に注目しました。p53はがん細胞の増殖を抑えるためにセルサイクルアレスト(細胞周期の停止)を促進したり、アポトーシス(細胞死)を誘導することが知られています。そこで、ヒト大腸がん細胞HCT116に発現するNRF3の量を減らしてみたところ、20Sプロテアソームが減少してp53タンパク質量が増え、セルサイクルアレストやアポトーシスが機能することが実証されました。その反対に、p53タンパク質を減らすと、それらの機能はすべてキャンセルされました。

「26Sプロテアソーム」の構造と機能

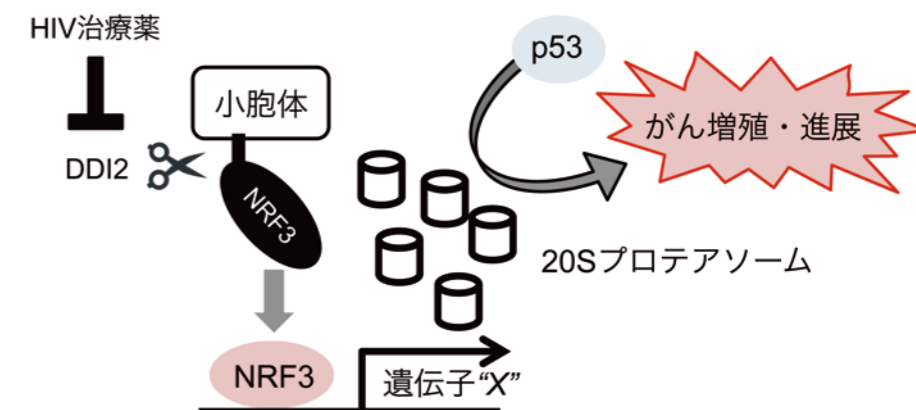


つまり、NRF3の発現量が増えてくると、20Sプロテアソームの量が増えてp53タンパク質が分解され、p53タンパク質の機能であるセルサイクルアレストやアポトーシスが阻害されてしまい、結果としてがんが悪性化するというわけです。「私たち遺伝情報研究室のシーズを融合して生まれた成果で、がん増殖・進行のメカニズム解明に向けて大きな一歩を踏み出すことができました」と胸を張ります。

## がん克服を目指して! 未来の創薬に光を照らす

メカニズムが分かれば、次なるターゲットは創薬への応用です。実は、転写因子のNRF1やNRF3は、その一部分が切断されることで活性化することが分かっています。「DDI2」というタンパク質が、転写因子を切断するハサミの役割を果たしますが、いろいろな化合物を調べているうち、エイズ(後天性免疫不全症候群)を引き起こすシグナルとなる「HIV-1プ

転写因子NRF3を介したがん増殖・進行の分子メカニズム解明と創薬応用



ロテアーゼ」が、DDI2のドメイン構造とよく似ていることに気づきました。

「ハサミの機能を阻害することが、創薬のブレークスルーにつながるのではないのでしょうか。現在、エイズの治療薬として医療現場で使われているHIV-1プロテアーゼ阻害剤。これをうまく活用できれば、低コスト・短期間で新たな抗がん剤の開発が可能になるかもしれません。早速、HIV-1プロテアーゼ阻害剤を使って実験したところ、DDI2の働きが抑制され、NRF3の切断が起きないことが立証されました。「満足のいく結果を得ることができました」と笑みをこぼす和久助教。がん克服の道筋を照らす取り組みで、今後は製薬企業などと共同で実際に事業化していくことが期待されています。

日本人の3人に一人ががんに罹患すると言われる時代。今も、多くの患者さんが社会の中でがんと向き合っています。患者さんやその家族の皆さんの笑顔のために…。和久教授は全力疾走を続けます。