

## 東北大学、難治性肺がんの幹細胞性を制御するゲノム領域の発見 難治性肺がんの制圧に向けて

東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野の岡崎慶斗助教、関根弘樹講師、本橋ほづみ教授の研究グループは、同呼吸器外科学分野の岡田克典教授、東北大学医学系研究科・鈴木貴教授、同情報科学研究科/メディカルメガバンク機構・木下賢吾教授らと共同して、NRF2 活性化がんにおいて、がん幹細胞性の維持に必須のゲノム領域を発見しました。このゲノム領域は NRF2 活性化がんで特異的に機能を発揮し、NOTCH3 タンパク質を増加させることにより、がん幹細胞性を支えていることが明らかになりました。本研究成果は、抗癌剤耐性を示す NRF2 活性化がんに対する有効な治療戦略になることが期待されます。

### 背景

転写因子 NRF2 は、抗酸化応答配列と呼ばれる塩基配列に結合して転写を活性化するタンパク質です。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解毒代謝や酸化ストレスに対する応答を担い、私達の健康維持において重要な役割を果たしています (図 1 左)。一方、肺がんや頭頸部がんでは、特定の遺伝子変異により NRF2 が異常に活性化して、その悪性化をもたらすことが知られています (図 1 右)。

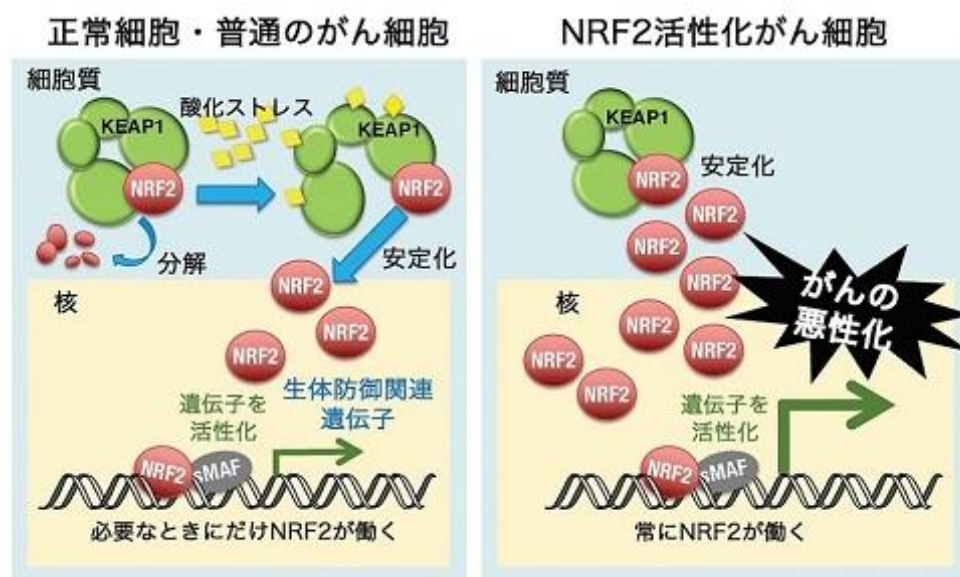


図 1 NRF2 活性化がんで、NRF2 が常に働き、がん細胞の悪性化をもたらして

いる

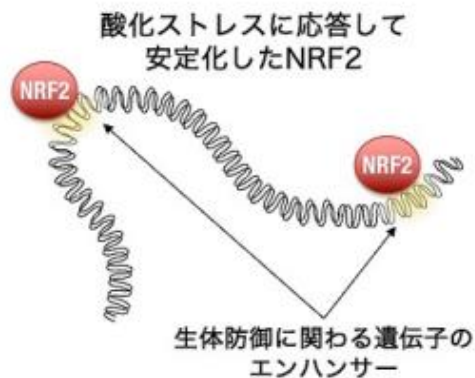
正常細胞や普通のがん細胞では、転写因子 NRF2 の働きは細胞質のタンパク質 KEAP1 により制御されている（左図）。平常時は KEAP1 が NRF2 を分解に導いており、NRF2 の働きは抑制されている。細胞が酸化ストレスに曝されると、KEAP1 が機能しなくなるため、NRF2 が安定化して転写因子としての機能を発揮し、生体防御に関わる遺伝子群を一挙に活性化する。一方、一部のがん細胞では、KEAP1 による NRF2 の分解が破綻し、NRF2 が常に安定化している。このような NRF2 活性化がん細胞は、腫瘍形成能が旺盛で、抗がん治療に対する抵抗性も強く、難治性である。

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わかっています。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ます。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ました。

## 今回の発見

研究グループでは、特定の遺伝子変異により 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 の働き方を比較しました。RNA シークエンスと ChIP シークエンスという網羅的解析手法を組み合わせ、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 の働き方に違いがみつけられました。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りました（図 2）。なかでも、NOTCH3 遺伝子座で NRF2 が結合するゲノム領域は、エンハンサーとして働き NOTCH3 タンパク質を増加させることで、がん幹細胞性を増強することがわかりました。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ことを意味します。

## 正常細胞・普通のがん細胞



## NRF2活性化がん細胞

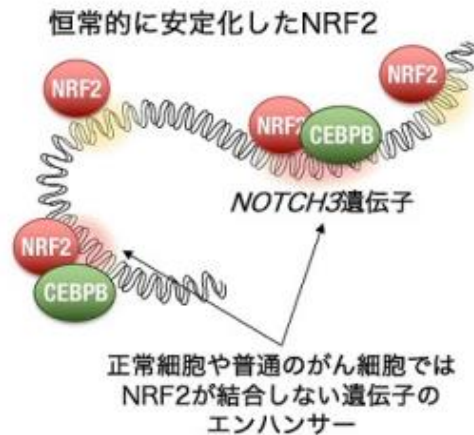


図2 NRF2 活性化がんでは、通常 NRF2 が結合しない部位に NRF2 が結合してエンハンサーを形成している

ゲノム上での NRF2 の結合部位を調べると、NRF2 活性化がん細胞では、正常細胞や普通のがん細胞とは異なる部位に NRF2 の結合が認められる。NRF2 は、もう一つの転写因子 CEBPB と協調的に働くことにより、NRF2 活性化がんの特徴的な遺伝子座に作用できるようになる。その一つが NOTCH3 遺伝子座であり、NRF2 が結合することでエンハンサーが形成されて NOTCH3 遺伝子の発現が強力に活性化されている。NOTCH3 は、NRF2 活性化がん細胞の幹細胞性を増強し、悪性化に寄与する。

### 意義

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と考えられています。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ます (図3)。すでに研究グループでは、動物実験レベルで、NOTCH3 の細胞外ドメインに反応する抗体が NRF2 活性化がんに対して抗腫瘍効果をもつこと、NOTCH3 阻害によるがん幹細胞性の抑制と殺細胞性抗がん剤の併用が相乗的な効果を発揮することを見出しています。

## NRF2活性化がん細胞

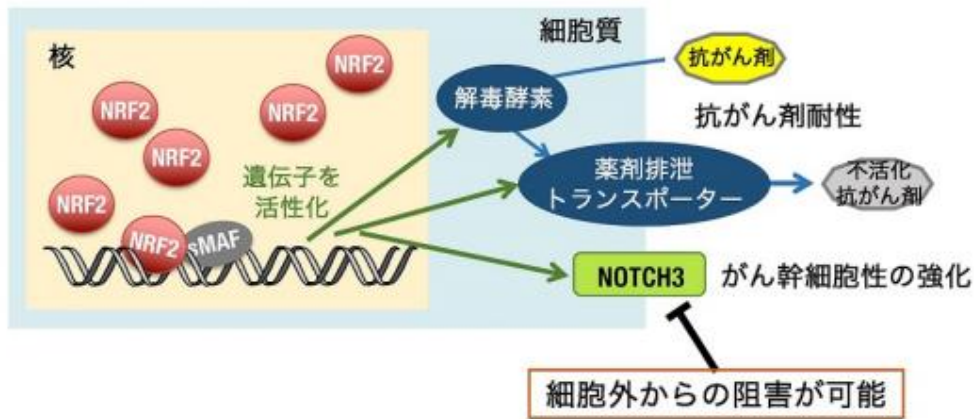


図3 強力な薬剤の解毒代謝機能を有する NRF2 活性化がんに対して、細胞外から機能阻害が可能な NOTCH3 は有効な治療標的である

NRF2 活性化がん細胞では、薬剤の解毒酵素や、細胞外への排泄トランスポーターの発現が高く、抗がん剤に対する抵抗性が増強している。NOTCH3 は膜タンパク質であることから、細胞外からその機能を阻害することが可能である。ゆえに、NOTCH3 は NRF2 活性化がんの治療標的として有効であるといえる。

本研究では、NRF2 活性化がんの特徴的な NRF2 の働きを明らかにすることで、がん幹細胞性に必須なゲノム領域を同定しました。そして、その領域の働きにより産生される NOTCH3 タンパク質が、NRF2 活性化がんという難治性がんに対する新しい治療標的として有効であることを見出しました。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のさきがけとなることが期待されます。

### 論文情報

タイトル Enhancer Remodeling Promotes Tumor-Initiating Activity in NRF2-Activated Nonsmall Cell Lung Cancers

雑誌 Nature Communications

DOI : 10.1038/s41467-020-19593-0

日本語リリース

<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2020/11/press20201124-01-nrf2.html>