

-千里ライフサイエンス新適塾-
「難病への挑戦」第44回会合

「NRF2 依存性がんの 悪性化機構と治療戦略」

講師 本橋ほづみ (もとはし ほづみ)

東北大学加齢医学研究所 加齢制御研究部門
遺伝子発現制御分野 教授

日時 2020年11月20日(金) 18:00~19:15

場所 WEB 開催

参加費 無料

1. 参加登録は事前申込み (E-mail)のみとし、定員(200名)になり次第締め切ります。

2. 参加予定者には、参加証を送付し、開催日前に参加方法をお知らせします。

コーディネーター

菊池 章 (大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

主催: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp-2019@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

【要旨】

NRF2 依存性がんの悪性化機構と治療戦略

東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野 本橋ほづみ

転写因子 NRF2 は酸化ストレスや親電子性毒物に対するストレス応答を担い、生体防御機構において重要な役割を果たしている。また、最近では抗炎症作用やミトコンドリアの賦活化、そして抗老化作用も明らかになっており、健康長寿の実現において鍵となる因子であることが認識されつつある。一方、肺や頭頸部、膀胱など、外界に曝される組織に発生する固形腫瘍において、しばしば NRF2 の異常な活性化が認められる。がん細胞における NRF2 の異常な活性化は、強力な予後不良因子であることが私達を含む多くの研究者から報告されている (Inoue et al., *Cancer Sci* 2012; Onodera et al., *Endocr Relat Cancer* 2014)。NRF2 の異常活性化を呈するがん細胞は、治療抵抗性や旺盛な腫瘍形成能など、予後不良につながる生物学的特性をほぼ全て NRF2 に依存していることから、私達はこれらを「NRF2 依存性がん」と総称してその悪性化機能の解明と治療標的の探索を行ってきた。今回は、NRF2 依存性がん細胞のユニークな代謝特性とそれを狙った治療戦略 (Mitsuishi et al., *Cancer Cell* 2012; Okazaki et al., *Biophys Rev* 2020) と、NRF2 依存性がん細胞におけるエピゲノム改変がもたらす悪性化機構 (Okazaki et al., *Nat Commun*, in press) をご紹介する。そして、NRF2 依存性がん細胞がその腫瘍微小環境のインストラクションにより抗腫瘍免疫を回避していることを示唆するデータ (Kitamura et al., *Oncogene* 2017) をご紹介し、そのメカニズムと治療標的の可能性について議論したい。

【講師略歴】

1990年 東北大学医学部卒業
1990-1992年 東北大学医学部研修医(耳鼻咽喉科)
1996年 東北大学大学院医学系研究科修了
1996年 筑波大学先端学際領域研究センター 助手
2000年 米国ノースウェスタン大学 客員研究員
2000年 筑波大学基礎医学系 講師
2004年 筑波大学基礎医学系 助教授
2007年 東北大学大学院医学系研究科 准教授
2013年 東北大学加齢医学研究所 教授(現在に至る)

受賞:

2001年 日本生化学会奨励賞
2014年 柿内三郎記念賞(日本生化学会)
2019年 日本癌学会女性科学者賞

学会役員等: 日本生化学会 評議員
日本癌学会 評議員
日本分子生物学会 理事
日本がん免疫学会 理事

【主要論文】

1. Motohashi H, Katsuoka F, Shavit JA, Engel JD, Yamamoto M. Positive or negative MARE-dependent transcriptional regulation is determined by the abundance of small Maf proteins. **Cell** 103, 865-875, 2000.
2. Motohashi H, Katsuoka F, Engel JD, Yamamoto M. Small Maf proteins serve as transcriptional cofactors for keratinocyte differentiation in the Keap1-Nrf2 regulatory pathway. **Proc Natl Acad Sci USA** 101, 6379-6384, 2004.
3. Motohashi H, Kimura M, Fujita R, Inoue A, Pan X, Takayama M, Katsuoka F, Aburatani H, Bresnick EH, Yamamoto M. NF-E2 domination over Nrf2 promotes ROS accumulation and megakaryocytic maturation. **Blood** 115, 677-686, 2010.
4. Inoue D, Suzuki T, Mitsuishi Y, Miki Y, Suzuki S, Sugawara S, Watanabe M,

- Sakudara A, Endo C, Uruno A, Sasano H, Nakagawa T, Satoh K, Tanaka N, Kubo H, **Motohashi H**, Yamamoto M. Accumulation of p62/SQSTM1 is associated with poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma. **Cancer Sci** 103,760-766, 2012.
5. Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, Shibata T, Nukiwa T, Aburatani H, Yamamoto M, **Motohashi H**. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. **Cancer Cell** 22, 66-79, 2012.
 6. Onodera Y, **Motohashi H**, Takagi K, Miki Y, Shibahara Y, Watanabe M, Ishida T, Hirakawa H, Sasano H, Yamamoto M, Suzuki T. NRF2 immunolocalization in human breast cancer patients as a prognostic factor. **Endocri Relat Cancer** 21, 241-252, 2014.
 7. Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Hayashi M, Sekine H, Tanaka N, Moriguchi T, **Motohashi H**, Nakayama K, Yamamoto M. NRF2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. **Nat Commun** 7, 11624, 2016.
 8. Akaike T, Ida T, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, **Motohashi H**. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. **Nat Commun** 8, 1177, 2017.
 9. Kitamura H, Onodera Y, Murakami S, Suzuki T, **Motohashi H**. IL-11 contribution to tumorigenesis in an NRF2 addiction cancer model. **Oncogene** 36, 6315-6324, 2017.
 10. Okazaki K, Anzawa H, Liu Z, Ota N, Kitamura H, Onodera Y, Alam MM, Matsumaru D, Suzuki T, Katsuoka F, Tadaka S, Motoike I, Watanabe M, Hayasaka K, Sakurada A, Okada Y, Yamamoto M, Suzuki T, Kinoshita K, Sekine H, **Motohashi H**. Enhancer remodelig promotes tumor-initiating activity in NRF2-activated non-small cell lung cancers. **Nat Commun**, in press.

◇ 著作権法に基づき、講演の映像・音声、ならびに講演要旨は、ブログ・SNS への掲載等へ、複製または転用するなど、二次利用することを禁じます。