

令和2年11月18日

報道機関 各位

東北大学加齢医学研究所  
東北大学大学院情報科学研究科  
東北大学メディカルメガバンク機構  
東北大学大学院医学系研究科

## 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

### 【発表のポイント】

- ・抗がん剤耐性を示し難治性である NRF2 活性化がんで、がん幹細胞性に関わるゲノム領域と責任遺伝子を発見しました。
- ・がん幹細胞性を担う責任遺伝子である NOTCH3 を抑制することで、効果的に NRF2 活性化がんを抑制できることを明らかにしました。

### 【概要】

転写因子 NRF2<sup>\*1</sup> は、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私達の健康維持において重要な役割を果たしています。しかし、異常に活性化すると極めて予後不良な非小細胞肺がん (NRF2 活性化がん) の原因となります。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<sup>\*2</sup> 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<sup>\*3</sup> 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。

本研究成果は、11月20日に英国の学術誌 Nature Communications 誌に掲載されます。

### 【問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所

担当 本橋ほづみ

電話 022-717-8550

E-mail hozumim@med.tohoku.ac.jp

## 【詳細な説明】

### 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)。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\*4と **ChIP** シークエンス\*5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\*6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。

### 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。

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。

#### 【用語説明】

\*1 転写因子: DNA 上の特定の配列を認識して結合し、遺伝子の転写を促進するタンパク質。

\*2 がん幹細胞性: 腫瘍組織を構成するがん細胞のうち、腫瘍を再生する能力を持つ細胞のことを、がん幹細胞と呼ぶ。がん幹細胞は、強い薬剤耐性と自己複製能を持ち、再発や転移の原因とされている。がん幹細胞性とは、このようながん幹細胞としての性質のこと。

\*3 NOTCH3: 細胞膜に存在する受容体型タンパク質で、リガンドの刺激を受けると細胞内ドメインが切断されて核に移行し、標的となる遺伝子群を活性化する。肺がんのがん幹細胞性の維持に貢献するという報告がある。

\*4 RNA シーケンス: 次世代シーケンサーを用い、細胞のゲノム全体における遺伝子の存在や遺伝子の発現量を網羅的に調べる方法。

\*5 ChIP シーケンス: クロマチン免疫沈降アッセイという実験手法とシーケンス技術を組み合わせることで、転写因子や DNA 結合タンパク質のゲノム全体の結合部位を網羅的に特定し、定量することが可能な技術。

\*6 エンハンサー: 遺伝子上流もしくは下流に存在するゲノム領域で、その遺伝子発現を著しく高める機能を有する状態にあるもの。そのゲノム領域に様々な DNA 結合タンパク質が結合することで、遺伝子発現を著しく高めるというエンハンサーとしての機能が発揮される。

#### 【論文題目】

Enhancer Remodeling Promotes Tumor-Initiating Activity in NRF2-Activated Non-small Cell Lung Cancers

「NRF2 が活性化した非小細胞肺がんにおいて、エンハンサーリモデリングががん幹細胞性を促進する」

掲載誌: Nature Communications

DOI: 10.1038/s41467-020-19593-0

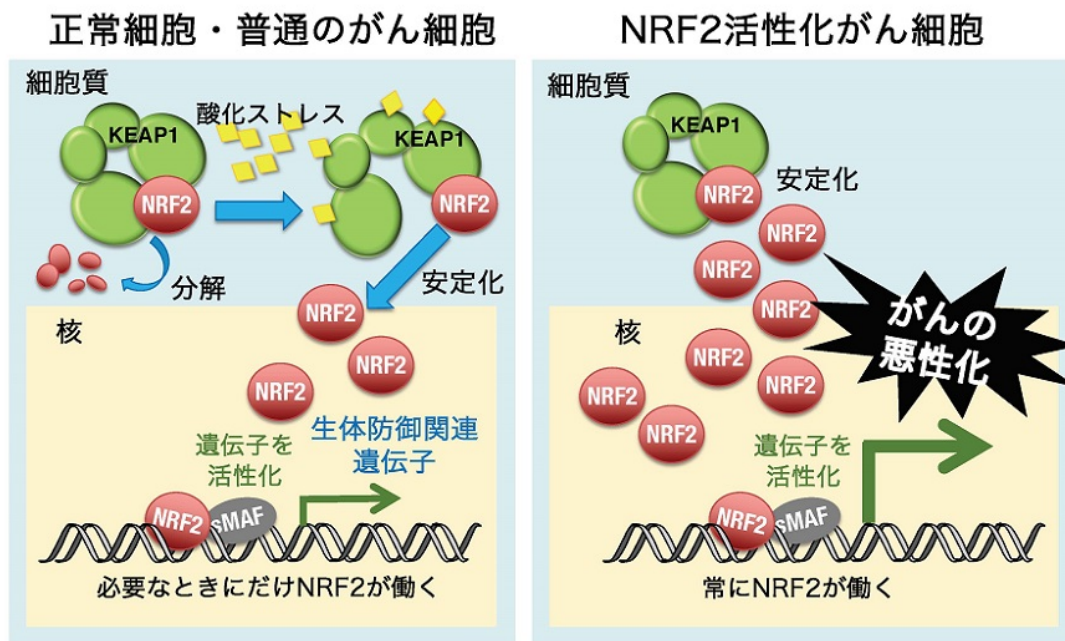
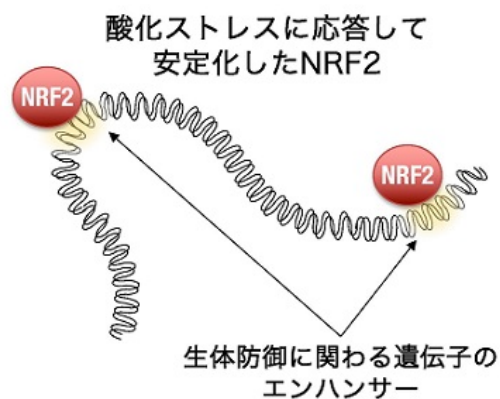


図1 NRF2 活性化がんでは、NRF2 が常に働き、がん細胞の悪性化をもたらしている。正常細胞や普通のがん細胞では、転写因子 NRF2 の働きは細胞質のタンパク質 KEAP1 により制御されている（左図）。平常時は KEAP1 が NRF2 を分解に導いており、NRF2 の働きは抑制されている。細胞が酸化ストレスに曝されると、KEAP1 が機能しなくなるため、NRF2 が安定化して転写因子としての機能を発揮し、生体防御に関わる遺伝子群を一挙に活性化する。一方、一部のがん細胞では、KEAP1 による NRF2 の分解が破綻し、NRF2 が常に安定化している。このような NRF2 活性化がん細胞は、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。

## 正常細胞・普通のがん細胞



## NRF2活性化がん細胞

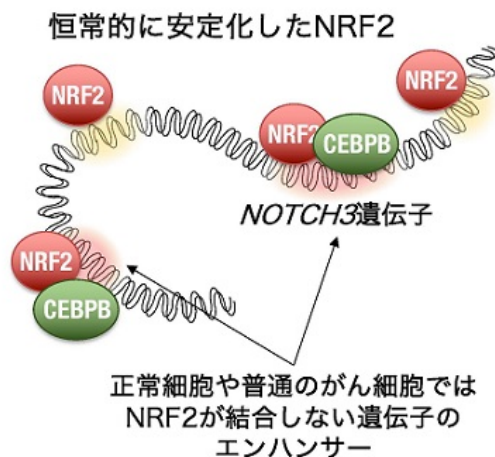


図2 NRF2 活性化がんでは、通常 NRF2 が結合しない部位に NRF2 が結合してエンハンサーを形成している

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。

### NRF2活性化がん細胞

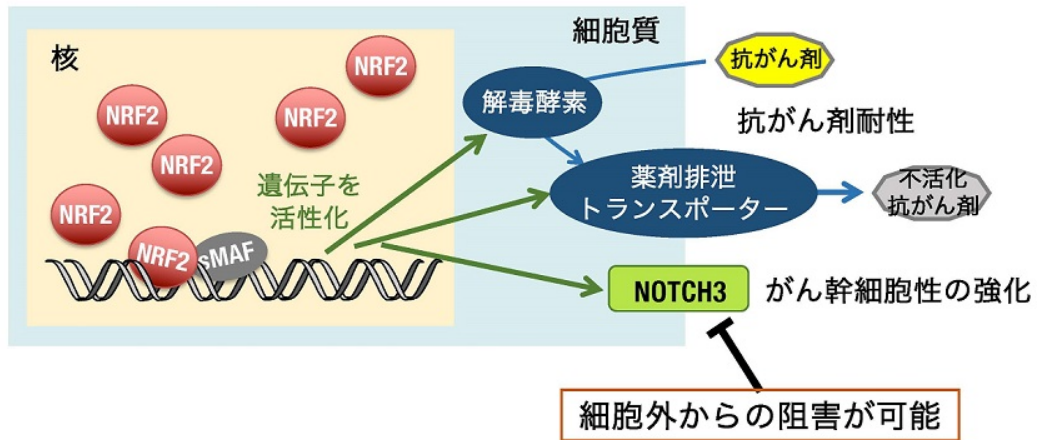


図3 強力な薬剤の解毒代謝機能を有する NRF2 活性化がんに対して、細胞外から機能阻害が可能な NOTCH3 は有効な治療標的である

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。