

平成29年度 第4回 加齢研交流セミナー

2/21 (水) 16:00-17:10

@実験研究棟 7F セミナー室(1)

16:00-16:30

医用細胞資源センター 太田 博允先生

生殖細胞特異的miRNAの探索と機能解析

マイクロRNA (miRNA)は約22塩基の低分子RNAで標的遺伝子の発現を抑制し、様々な細胞で分化や発生などに関与している。生殖細胞の分化・成熟においても重要な働きをしていることが報告されているが、その詳細は未だ明らかになっていない。本研究では生殖細胞の分化・成熟に関わるmiRNAとその機能を明らかにするため、生殖細胞で特異的に発現するmiRNAを3つ同定した。これらのmiRNA遺伝子を全て欠失させたマウスでは一部の精細管で異常が観察され、これらのmiRNAの標的遺伝子のうちWnt受容体をコードするFzd4遺伝子の発現が上昇し、Wntシグナル経路下流の遺伝子発現も増加していた。これらの結果からこれらのmiRNAは生殖細胞でWntシグナル経路の抑制に働いていると考えられる。今後は生殖細胞の分化・成熟過程におけるmiRNAによるWntシグナル経路抑制の生理的役割について明らかにしていく。

16:40-17:10

遺伝子発現制御分野 岡崎 慶斗先生

NRF2依存性肺がんの新規治療標的の発見
～NRF2-NOTCH3経路の重要性の検証～

転写因子NRF2は、細胞が酸化ストレスに曝されると安定化し、生体防御系遺伝子群の発現を誘導することで生体の恒常性を維持する。これまでに*Nrf2*欠損マウスを用いた実験や、ヒトのNRF2遺伝子の一塩基多型と疾患感受性の相関解析から、NRF2が我々の健康維持に重要な役割を担っていることが明らかになっている。現在、様々な加齢関連疾患の予防・改善のためにNRF2誘導剤の開発が進められている。一方、固形腫瘍の一部ではNRF2の恒常的な異常活性化が認められている。異常に活性化したNRF2は、がん細胞に強力な腫瘍形成能や治療抵抗性を賦与し、がん細胞の悪性化とともにNRF2への強い依存状態をもたらしている。このようなNRF2依存性がんに対しては、NRF2機能阻害が有効な抗腫瘍効果を示すが、担がん宿主でのNRF2阻害は肝機能や腎機能の阻害による薬剤の急性毒性や抗腫瘍免疫の抑制などの不利益をもたらすことが懸念される。そこで、我々は、NRF2依存性がんの新規治療標的の取得を目指して、NRF2依存性肺がん細胞とNRF2非依存性肺がん細胞の遺伝子発現プロファイルの違いをRNAシーケンス解析により検討した。その結果、NRF2依存性肺がん特有のNRF2標的遺伝子としてNOTCH3を同定した。本セミナーでは、NRF2によるNOTCH3遺伝子発現制御の分子機構と、NRF2依存性肺がんの腫瘍形成におけるNRF2-NOTCH3経路の重要性を報告し、NRF2依存性がんの新規治療標的としてのNOTCH3の可能性を議論する。

連絡先: 加齢医学研究所・研究員会事務局 齋藤 (内線 8576)