

【目的】 プロテアソームは、細胞内で不要あるいは過剰になったタンパク質を分解しているため、その機能低下は神経変性疾患など様々な疾患の要因になる。その一方で、がん組織ではプロテアソーム活性の亢進が見られるため、プロテアソーム阻害剤が抗がん剤として臨床使用されている。このことは、本来は生体の恒常性維持に寄与しているプロテアソームが、がん細胞の生存や増殖にも必要であることを示唆している。しかしながら、がん細胞におけるプロテアソーム活性亢進メカニズムは不明であった。我々はこれまでに、転写因子 NRF3 (NFE2L3) を過剰発現するヒト肺がん細胞 H1299 を樹立しマウス移植した結果、コントロールとして用いた GFP 過剰発現細胞に比べ、NRF3 発現により腫瘍が増大することを明らかにしていた。また、NRF3 過剰発現細胞ではユビキチン認識ユニットをもたないプロテアソーム (20S プロテアソーム) の会合が促進している可能性を見出していた。そこで本研究では、NRF3 による 20S プロテアソーム会合促進機構の解明とがん増悪との関連について調べた。

【方法】 樹立済み NRF3 過剰発現およびコントロール細胞を用いて、1. リアルタイム qPCR 解析、2. クロマチン免疫沈降 (ChIP) -qPCR 解析、3. CRISPR/Cas9 を用いた *POMPARE* 変異細胞株の樹立、4. 20S プロテアソーム活性測定、5. マウス移植解析、6. ユビキチン活性化酵素阻害剤 TAK-243 を用いた発現解析を行った。

【結果】 樹立済み NRF3 過剰発現およびコントロール細胞を用いて、遺伝子発現解析の結果、NRF3 は 20S プロテアソーム会合因子である *POMP* を直接転写することを明らかにした。また CRISPR/Cas9 解析によって、この NRF3-*POMP* 経路が 20S プロテアソーム活性促進だけでなく腫瘍増大にも寄与していることも実証した。さらにユビキチン活性化酵素阻害剤 TAK-243 を用いたウエスタンブロット解析の結果、がん抑制因子である p53 と Retinoblastoma (Rb) タンパク質がユビキチン非依存的に分解されることを見出した。

NRF3-POMP-20S プロテアソーム会合促進による腫瘍増大メカニズム

