

【目的】 がん原遺伝子産物 RAS の遺伝子変異はがんの約 30%で同定され、RAS は腫瘍増殖における重要なドライバー因子であり組織分化、免疫など多種多様な恒常性維持に寄与している。RAS の活性化レベルは、GTP が結合した活性化型と GDP が結合した不活性化型を交互に繰り返す GTP/GDP-サイクルにより制御されるとの考えが一般的である。最近我々は、CUL3 型ユビキチン E3 リガーゼの基質アダプターとして機能する LZTR1 (leucine zipper like transcription regulator 1) はユビキチン・プロテアソーム経路を介して RAS の分解を促し MAPK シグナル活性化を抑制するという新規活性化制御機構を報告した。他方、*LZTR1* 遺伝子変異は RAS/MAPK シグナル経路に生殖細胞系列の遺伝子変異が挿入されることで先天性心疾患、骨格異常、精神発達遅滞、易発がん性など多彩な症状を呈する遺伝性先天奇形 Noonan 症候群を引き起こす。しかしながら、*LZTR1* 機能障害による RAS の恒常性維持機構 (プロテオスタシス) の破綻が腫瘍増殖や個体発生に与える影響は未だその詳細は明らかとなっていない。以上を踏まえ本研究では、1. *LZTR1* 欠損による RAS 依存性腫瘍増殖との関係性、2. RAS プロテオスタシスの破綻が個体発生に与える影響、2 点の解明を目的に研究を実施した。

【方法】 BALB/c-nu/nu マウスに非小細胞肺癌株 A549 細胞由来 *LZTR1* 欠損細胞と親株を皮下移植し腫瘍増殖能を評価し、*LZTR1* 欠損細胞の性質をプロテオミクス解析により解析した。*Lztr1* 欠損マウスを作製し、心臓肥大や骨格異常などの RASopathies 罹患者特有の表現系と RAS の異常蓄積の有無を解析した。

【結果】 xenograft model の解析により、*LZTR1* 欠損細胞では親株に比べて腫瘍増殖能が高く、pan-RAS や RIT1 の発現量が増加しており、TUNEL 陽性の細胞数が減少していた。プロテオーム解析の結果、*LZTR1* 欠損細胞では RAS ファミリー分子の発現が増加しており、細胞接着分子や上皮間葉転換関連分子の発現変動が抽出された。実際に *in vitro* での検討により *LZTR1* 欠損時には上皮間葉転換が促進されることが明らかになった。他方 *Lztr1* 欠損マウスでの解析では、*Lztr1*^{+/-}マウスは出生可能であるものの *Lztr1*^{-/-}マウスは胎生致死性を示し、マウス胎児由来線維芽細胞を用いた検討では *Lztr1* 欠損時に KRAS などの異常蓄積が認められた。KRAS の異常活性化はマウスの胎生致死を引き起こすことが知られており、*LZTR1* 機能障害による RAS プロテオスタシスの破綻は発生段階での異常を引き起こすことが示唆された。

本研究の概要と結果

