

2022  
MAR  
特別号

# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## 発がんシグナルを抑制する新しい RAS ファミリーの発見

自治医科大学学生化学講座構造生化学部門、皮膚科学部門、幹細胞制御研究部、慶應義塾大学薬学部衛生化学講座、東京薬科大学生命科学部分子神経科学研究室、国立小児病院小児医療研究センターの研究グループは、遺伝子改変マウスを用いて皮膚幹細胞特異的に発現したアтипカル RAS ファミリーである NKIRAS が、がん抑制遺伝子産物として機能することを明らかにしました。その研究成果は、英文専門誌である *Scientific Reports* 誌に掲載されました。

論文タイトル：K15 promoter-driven enforced expression of NKIRAS exhibits tumor suppressive activity against the development of DMBA/TPA-induced skin tumors.

論文著者名：Kenji Tago, Satoshi Ohta, Chihiro Aoki-Ohmura, Megumi Funakoshi-Tago, Miho Sashikawa, Takeshi Matsui, Yuki Miyamoto, Taeko Wada, Tomoyuki Oshio, Mayumi Komine, Jitsuhiro Matsugi, Yusuke Furukawa, Mamitaro Ohtsuki, Junji Yamauchi, and Ken Yanagisawa

掲載雑誌：Scientific Reports, 11, 20658, 2021, doi: 10.1038/s41598-021-00200-1.

### Q1. NKIRAS とはどのような分子ですか？

NKIRAS は、炎症反応やがんの悪性化に深く関わる転写因子 NF- $\kappa$ B の制御分子である I $\kappa$ B と結合する RAS スーパーファミリーとして同定されました。私達は、NKIRAS が RAS と同様に GTP または GDP と結合し、核と細胞質の間をシャトルする低分子量 G タンパク質であることを明らかにしました。さらに、GDP 結合型の NKIRAS は細胞質に局在することから、結合するグアニンヌクレオチドにより細胞内局在を変化することが分かりました。その後、私達を含めた幾つかの研究グループが、NKIRAS が NF- $\kappa$ B を抑制することを見出し、その分子機構を明らかにしました。

### Q2. 研究のきっかけは？

プロトがん遺伝子産物である RAS は、MAP キナーゼ経路などを介して細胞増殖や細胞分化を制御する低分子量 G タンパク質です。私達は、NKIRAS が RAS に対して高い相同性を示す一方で、RAS と同様の機能は有さないことを明らかにしていました。しかし、NKIRAS が標的とする転写因子 NF- $\kappa$ B は、その標的遺伝子の発現を介して、血管新生、がん細胞の転移・浸潤など、がんの悪性化に関与することが報告されています。従って、NF- $\kappa$ B の制御因子として見出された NKIRAS も発がんシグナルに何らかの役割を有する可能性が考えられました。そこで私達は、NKIRAS の発がんシグナルにおける役割を紐解くため、遺伝子改変マウスを用いて NKIRAS の機能解明を目指す本研究の着想を得ました。

### Q3. 今回のような研究成果が得られたのですか

私達は、K15 プロモーターにより皮膚の毛包特異的に NKIRAS を発現するトランスジェニックマウスを作製しました。皮膚の毛包で強制発現された NKIRAS は、皮膚の発達にはほとんど影響を及ぼしませんでした。DMBA/TPA 処理による化学発がんを顕著に抑制しました。この結果から、NKIRAS は、皮膚毛包でがん抑制遺伝子として機能することが明らかになりました。これまでに、発がん物質 DMBA は主に RAS 遺伝子の変異を誘導することが知られています。そこで、マウス線維芽細胞 NIH-3T3 を用いて、がん化型 RAS 変異体による形質転換に対する NKIRAS の影響を検討しました。しかし予想と異なり、NKIRAS のノックダウンは、RAS 変異体による形質転換を顕著に抑制しました。また、NKIRAS のノックダウンは、RAS 変異体による AKT の活性化を抑制することが分かりました。さらに、NKIRAS を強制発現したところ、中程度の発現レベルにおいて、NKIRAS は RAS 変異体による形質転換能を促進する一方で、大過剰の発現条件では、NKIRAS が形質転換に対して抑制的に作用するといった“Bell-Shape”な効果を示すことが明らかになりました。また、RAS 変異体による AKT の活性化についても同様の効果が観察されました。

### Q4. 今後はどのような展開が期待されますか？

私達は、NKIRAS は、その発現レベル、相互作用分子の組み合わせや、細胞種などに応じて、発がんシグナルにおける役割を決定する可能性を考えています (図1)。現在、NKIRAS のタンパク質複合体の精製および NKIRAS 結合タンパク質の同定、その機能解析を行っています。また、発がんシグナルにおける NKIRAS の機能解明は、新規の抗がん剤開発に大きく貢献すると期待されます。

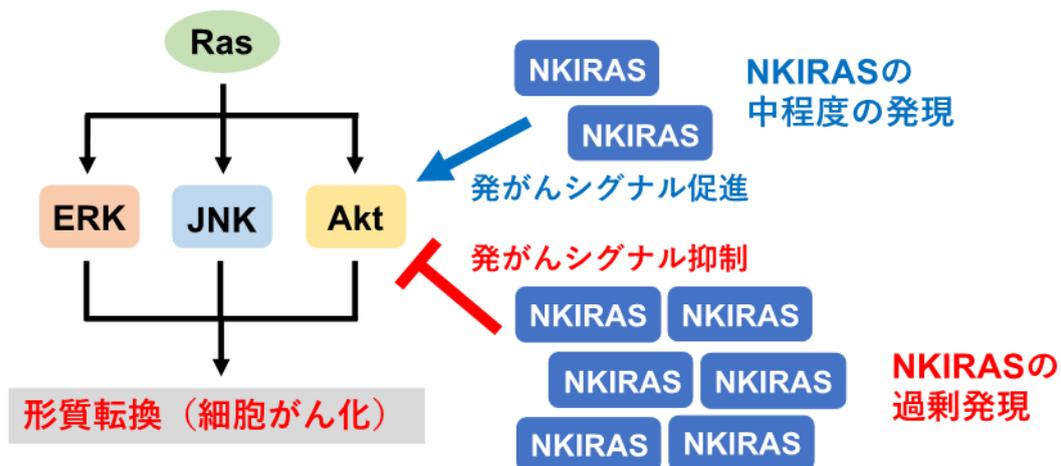


図1 RAS変異体による発がんシグナルにおけるNKIRASの役割  
NKIRASの発現量の変化や細胞内におけるNKIRASのエフェクターの発現パターンの変化により、発がんシグナルにおけるNKIRASの役割は変化すると考えられる。

【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会  
自治医科大学地域医療オープン・ラボ