

## 研究助成 2022 – がん領域 –

# 研究成果報告書（最終） <概要>

<b>現 所 属</b>	東北大学 加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野
<b>氏 名</b>	岡崎慶斗
<b>研究テーマ</b>	Regnase-1 は非小細胞肺がんの腫瘍幹細胞性に貢献する

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。  
(図表、写真等の貼付を含む)

**研究目的：** *ZC3H12A* 遺伝子によってコードされる Regnase-1 は、IL-6 などの炎症性サイトカインの mRNA を分解することによって炎症を抑制することで知られる RNA 分解酵素である。Regnase-1 は近年、多様な局面における生物学的重要性が示されているものの、非小細胞肺がん (NSCLC) におけるその役割は、まだ十分に理解されていない。本研究は TCGA データベース解析を通じて、*ZC3H12A* の発現レベルが高い NSCLC 患者は、低い患者よりも予後が悪いことを特定した。また、近年、腫瘍微小環境における Regnase-1 の機能抑制は CD8(+)T 細胞を活性化させ、抗腫瘍免疫を高めることが明らかになっている。そこで、本研究では、仮に NSCLC において Regnase-1 が、がんの悪性化に貢献している場合、同阻害は細胞自身と腫瘍微小環境の両者を標的とした、極めて有望な治療候補になると考え、Regnase-1 の NSCLC における機能を詳しく調べ、さらに普遍性について検証することを目的とした。

**研究手法および研究成果：** 複数の NSCLC 細胞株で *ZC3H12A* 遺伝子をノックアウトした細胞 (ΔZ 細胞) を樹立し、トランスクリプトームを野生型 (WT) 細胞と比較した。この解析から、Regnase-1 の欠損によって抑制される共通の経路として、幹細胞性に貢献する SOX2 経路が同定された。実際、複数の細胞において、ΔZ 細胞は野生型と比較して、単純な細胞の増殖は一貫した結果が得られなかったものの、オンコスフィア形成能は一貫して低下した。また、少量の細胞を用いた異種移植実験においても、ΔZ 細胞では腫瘍形成能の低下を認めた。さらに、腫瘍幹細胞性を厳密に調べるため連続移植実験を行い、ΔZ における二次移植で WT と比較して明らかな腫瘍形成能の低下を認めた。続いて、腺がん細胞株 (LUAD) に加え、予後が不良である NRF2 活性化肺腺がんや扁平上皮がん (LUSC)、大細胞がん (LCC) の細胞を含む計 15 種類の細胞株で、*ZC3H12A* ノックダウン (KD) 実験を行い、Regnase-1 による腫瘍幹細胞性維持を幅広く証明した。また、一連の表現型が Regnase-1 の RNA 分解酵素活性に依存するかを検証するため、Regnase-1 の野生型 (WT)、RNA 分解酵素を欠失した変異型の構築を ΔZ 細胞に導入して、メカニズムを探求した。最後に、薬剤誘導性 *ZC3H12A* KD の細胞を LUSC、LCC の細胞株で樹立し、異種移植実験を行うことで、Regnase-1 の腫瘍形成後の抑制においても、腫瘍の生長を有意に低下させることを証明した。

以上から、Regnase-1 は LUSC、LCC、さらに NRF2 活性化肺腺がんを含め、予後不良な NSCLC も含む NSCLC 全般に対する有望な治療標的であることが示された。また、Regnase-1 の抑制は、がん細胞自身の抑制と抗腫瘍免疫の活性化の両者に機能し、難治性がんを制御する理想的な治療戦略である可能性が考えられる。

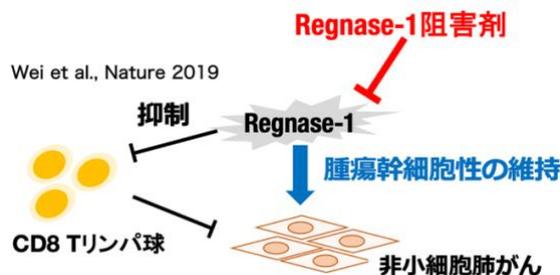


図 1. 本研究では、適切な分子標的の探索に難渋している NRF2 活性化肺腺がん、扁平上皮がんや大細胞がんも含め、Regnase-1 が普遍性をもって NSCLC の腫瘍幹細胞性に貢献することを明らかにした。Regnase-1 はがん自身、がん微小環境の両者で治療標的になるため、今後その阻害剤の同定が期待される。

## 研究助成 2022 – がん領域 –

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	東北大学 加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野
氏 名	岡崎慶斗
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。</li> </ul>	
1	Hayashi, M., <u>Okazaki, K.</u> , Papagiannakopoulos T., Motohashi H. The complex roles of redox and antioxidant biology in cancer. <i>Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine</i> . 2024; 14(11):a041546. doi; 10.1101/cshperspect.a041546.
2	Murakami, S., Kusano, Y, <u>Okazaki K.</u> , Akaike, T., Motohashi, H. NRF2 signaling in cytoprotection and metabolism. <i>British Journal of Pharmacology</i> . 2023; doi: 10.1111/bph.16246. Epub ahead of print.
3	Hayasaka, K., Ohkouchi, S., Saito-Koyama, R., Suzuki, Y., <u>Okazaki, K.</u> , Sekine, H., Watanabe, T., Motohashi, H., Okada, Y. Aging exacerbates murine lung ischemia-reperfusion injury by excessive inflammation and impaired tissue repair response. <i>American Journal of Transplantation</i> . 2023; 19:S1600-6135(23)00692-5. doi; 10.1016/j.ajt.2023.09.004.
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024.9.19.-9.21.	第 83 回日本癌学会学術総会、 <u>岡崎慶斗</u> 、河口まどか、竹内理、本橋ほづみ、Regnase-1 は非小細胞肺がんの腫瘍幹細胞性に貢献する。福岡国際会議場 福岡
2	2023.10.31.-11.2	第 96 回日本生化学会大会、 <u>岡崎慶斗</u> 、関根弘樹、竹内理、本橋ほづみ、NRF2 化非小細胞肺がんにおける RNA 分解酵素 Regnase-1 の 1 役割。福岡国際会議場 福岡
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿/2024.11.13.	本研究内容を Scientific reports に投稿中。
2		
3		
4		
5		
6		