

## 第10回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名	助成金額	
羽澤 勝治	新学術創成研究機構・助教	710,000 円	
研究課題名	インポートン発現異常が惹起する Oncogenic 輸送系の解明		
研究の概要	<p>核輸送因子 Karyopherin は核内へ分子運搬を担うタンパク質群であり、ヒトでは7種類の Karyopherin-<math>\alpha</math> (KPNA) 分子が存在する。これら KPNA 分子の発現様式により組織・発生時期特異的なタンパク質輸送が制御される。一方、実際に生体内において個々の KPNA 分子が運搬する核タンパク質の情報は十分に得られていない。また、がん組織特有の KPNA 分子発現異常がどのように病態と関わるかについての知見は得られていない。これまで申請者は、がんの発症・悪性進展に関わる癌遺伝子の同定とその作用メカニズムを解明してきた。これら癌遺伝子の中には核内へ移行して機能する遺伝子発現制御因子が含まれ、これら癌悪性化分子の機能は明らかにされつつあるものの、核内移行過程の詳細は不明である。最近、申請者は HNSCC 特有のゲノム異常領域 (3q26-29) は KPNA4 遺伝子を含み、KPNA4 の過剰産生を引き起こすことを見出した (未発表データ)。本研究の目的は、KPNA4 分子が構築する核内輸送システムの詳細を解明し、過剰な KPNA4 分子による偏向した Oncogenic 輸送系と HNSCC 悪性化の関連性を明らかにすることである。</p>		
研究の成果	<p>KPNA4 の発現量を抑制する shRNA を導入した SCC 細胞を樹立し、SCC 細胞の機能評価を行った。KPNA4 をノックダウンした SCC 細胞の増殖能力、遊走能力は有意に低下した。また、分化関連遺伝子の発現上昇や細胞分化に特徴的な形態変化がおり、未分化維持能力が低下した。さらに、KPNA4 ノックダウンした細胞においては、放射線による細胞死誘導効果が高くなった。これらより、がん細胞の機能は KPNA4 を介した輸送系により維持されることがわかった。KPNA4 が運搬する核タンパク質を同定するために、マイクロアレイデータに基づく CARRIE 解析を行った。その結果、がん悪性化シグナルを誘導する Ras により活性化する転写因子 RREB1 (Ras Responsive Element Binding Protein 1) を同定した。重要なことに、この RREB1 により活性化される MAPK シグナリングは、リン酸化修飾を介して KPNA4 の構造的変化を促し、KPNA4 による核内輸送を加速させることを発見した。</p> <p>本成果により、キナーゼと KPNA の連携によりシステムティックな Oncogenic 輸送システムが構築されることが明らかとなり、KPNA 輸送系を標的とした新規がん治療法開発への応用が期待される。</p>		
研究成果発表状況	<p><b>【論文】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hazawa M, et al. Disease-specific alteration of karyopherin-<math>\alpha</math> subtype establishes feed-forward oncogenic signaling in squamous cell carcinoma (投稿中)</li> </ul> <p><b>【学会】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hazawa M, Sakai K, Kobayashi A, Wong RW. The 2018 ASCB   EMBO Meeting (San Diego, USA.) 2018/12/08-13 (国際学会)</li> <li>・ 酒井貴恵、小林亜紀子、羽澤勝治、Richard Wong. 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会 (東京) 2018/03/28-30</li> </ul>		
経費の執行状況	費目	事項 (主な使用事項を記載)	執行額 (円) (費目毎総額を記入)
	物品費	試薬・消耗品	710,000 円
	旅費		
	人件費・謝金		
	その他		