

## 奨励賞受賞講演 2

### 誘導的転写活性化因子群の分子基盤解析

関根弘樹

東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野



転写因子は細胞の運命決定をする重要な鍵分子であり、様々な細胞外からの刺激である化学物質、低酸素、酸化ストレスなどに対して応答し、生体の恒常性維持のために必須の働きをする。私はこれまで、恒常性維持に働く転写因子群の分子機能解析を行ってきた(1,2)。

なかでも転写因子 NRF1 はプロテアソームのサブユニット遺伝子群を統括的に活性化することで、抗がん剤として使用されるプロテアソーム阻害剤に対する耐性獲得をもたらすと考えられている。すなわちがん細胞における NRF1 の活性制御機構を解明し、その機能阻害ができれば、プロテアソーム阻害剤の適用範囲が広がると考えられる。そこで NRF1 の複合体解析を行った結果、NRF1 活性が O-GlcNAc 修飾という糖鎖修飾により制御されることを明らかにした(3)。また O-GlcNAc 修飾を施す酵素 OGT の阻害は、固形腫瘍モデルにおいてプロテアソーム阻害剤の抗がん作用を増強した。本研究によりグルコース代謝・アミノ酸代謝により制御される O-GlcNAc 修飾が、NRF1 の活性化を介して、プロテアソーム活性を増強するという、代謝とタンパク質品質管理の新たな関係性が明らかとなった。このような代謝の変化をもたらすタンパク質品質管理への影響は、がんの薬剤耐性の理解にとどまらず、寿命制御や神経変性疾患、日周性制御など幅広い生理現象の理解において、考慮すべき重要な要因であると考えられる。

#### References

5. Sekine H, et al. *Molecular and Cellular Biology* 29(24), 6391-6400, 2009.
6. Sekine H, et al. *Molecular and Cellular Biology* 36(3), 407-420, 2016.
7. Sekine H, et al. *Molecular and Cellular Biology* 38(17), e00252-18, 2018.

#### 略歴

平成 13 年 東北大学理学部化学科卒業

平成 19 年 筑波大学大学院人間総合科学研究科博士課程修了(医学博士)

平成 24 年 東北大学大学院医学系研究科 医化学分野 助教

平成 27 年 東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野 助教