

2023 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	核膜孔タンパク質が関わる発がん機構の解明
キーワード	①白血病、②細胞内物質輸送、③核膜孔

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	サイトウ ショウコ 齋藤 祥子
配付時の所属先・職位等 (令和5年4月1日現在)	北里大学 薬学部 助教
現在の所属先・職位等	北里大学 薬学部 助教
プロフィール	2019年から現職。大学を卒業後、がんをなおしたい、という思いをもちながら研究に従事しています。他のがんに比べて若い方での発症が多くみられる白血病に主に着目し、がん化機構の解明を目指しています。

1. 研究の概要

白血病は若い世代で発生頻度の多いがんで、化学療法への抵抗性や再発が生存率上昇のための障壁となっている。白血病でしばしばみられる遺伝子変異に、核膜孔遺伝子(NUP)を含む染色体転座がある。本研究では、NUPを含む染色体転座がどのように薬剤耐性能などがんの性質を引き起こすのか、その分子機構の解明を目指して実験を進めた。本研究の特色は、今までに研究が進んでいない範疇の発がん機構の解明を目指しており、新しい視点で治療法を提案できる可能性を含んでいる点である。また、変異型遺伝子の発現に加えて正常遺伝子半減の影響が明らかになることにより、病態の全体像を捉えた治療法の開発アプローチが可能になると考えている。

2. 研究の動機、目的

本研究の動機

白血病は国内で年間1万人以上が罹患し、若い世代では最も発生頻度の高いがんである。五年相対生存率は上昇しているものの、今なお5割程度と低い。一部の白血病を除き、従来から使用されている細胞傷害性抗がん薬による化学療法がおこなわれるが、抗がん薬に対して白血病細胞が抵抗性を有したり、治療後再発が起きたりするのが、生存率が低い一因である。従って、白血病の治療方法の改善のためには、白血病細胞の薬剤耐性機構を明らかにすること、慢性骨髄性白血病の治療薬として使われる分子標的薬イマチニブのような新たな治療薬を開発することが望まれる。

白血病の原因となる遺伝子の変異は様々なものが報告されており、その中に転座型の核膜孔遺伝子(NUP)が存在する。核膜孔は、細胞内で核と細胞質を隔てる膜に埋め込まれている円筒形の構造体で、約30種類の核膜孔タンパク質が500~1000個ほど集合した巨大なタンパク質複合体である。核と細胞質の間を行き来する物質はこの円筒の中央部分を通過する。一部の核膜

孔遺伝子は、白血病において染色体転座により他の遺伝子とキメラ遺伝子を形成し、がん遺伝子（以下、変異型核膜孔遺伝子とよぶ）として機能する。現在までに、私たちのグループを含めた複数の研究グループが、変異型核膜孔タンパク質が、造血幹細胞から成熟した血球細胞が形成される過程の途中を阻害すること、核-細胞質間物質輸送を変調させ遺伝子発現パターンを変えることなどを明らかにしている。

核膜孔タンパク質は、核-細胞質間の物質輸送制御に重要な役割を果たす構造タンパク質であるが、変異型がどのように細胞にがん化の性質を生じさせるのか、その分子機構は不明な点も残されており、このがん遺伝子産物を標的とした治療は行われていない。加えて、白血病で変異型核膜孔遺伝子が生じる際、野生型の核膜孔遺伝子が半減するが、このことが細胞の性質に与える影響も不明である。

本研究の目的

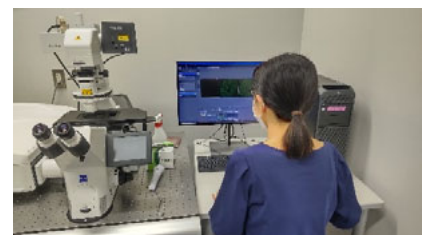
本研究の目的は、転座によって変異型核膜孔遺伝子が生成されることがどのような分子機構で細胞の性質を変えるのか明らかにすることである。転座により生じる二つの現象、変異型核膜孔遺伝子の発現と野生型の核膜孔遺伝子半減の両方に着目し、実験を進めることとした。

3. 研究の結果

本研究では、変異型核膜孔タンパク質（変異型のNUP98およびNUP214）を発現する細胞、及び野生型核膜孔遺伝子（野生型のNUP98およびNUP214）を半減させた細胞を作成し、実験を進めた。

- ① 野生型核膜孔タンパク質の量および局在変動の測定 核膜孔タンパク質は主に核膜に存在するのに対して、白血病でみられる変異型核膜孔タンパク質は核質に存在する。このことが、核膜孔を構成する他の野生型核膜孔タンパク質に影響を及ぼすか検討した。その結果、一部の野生型核膜孔タンパク質が普段とは別の場所にいること、核膜上の存在量が減っている事が明らかになった。また、野生型核膜孔遺伝子を半減させた細胞においても、一部の他の核膜孔タンパク質が核膜以外の場所に存在することが観察された。これらの結果は、白血病細胞において、核膜上に存在する核膜孔複合体の数あるいは構成に変化が生じている可能性を示している。
- ② 輸送受容体の局在変動の測定 核と細胞質間を行き来するタンパク質やRNA（積み荷）は輸送受容体が結合し核膜孔を通過することができる。変異型核膜孔タンパク質と輸送因子との結合および輸送因子の細胞内局在の変化についてそれぞれ検討を行った。一部の輸送因子の細胞内局在が変化していたことから、白血病細胞においてその輸送因子に関わる細胞内輸送に変化が起きている可能性が示唆された。

今回の実験により得られた結果が、白血病細胞の薬剤耐性にどのように関与しているのか、今後はその経路を明らかにしていく必要がある。



実験の様子

4. 研究者としてのこれからの展望

現職に着任し、五年たちました。所属する北里研究所は、北里柴三郎博士の「実学の精神」を受け継ぎ、社会に貢献することを理念としています。自分が現在行っている研究を社会に還元するにはどのように進めるべきかを念頭に置きながら、今後も研究活動を進めていきたいと考えております。また、研究室では、日々多くの学生とともに実験を進めています。学生が意欲的に研究に取り組めるような環境作りに留意して、ともに研究を進めていきたいと考えています。

所属先の学部は、女子学生の割合が7割を超えています。女性は、結婚や出産などのライフ

イベントと仕事との両立に難しさが伴うことも多いと、育児を行いながら感じております。研究・教育に従事する職業について若い人たち、特に女子学生に魅力を感じてもらえるよう、また、ロールモデルになれるような教員を目指していきたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、本研究へご支援いただき、誠にありがとうございました。奨励金により様々な試薬を購入することができ、今まで進めてきた研究の継続と新しい実験の開始ができました。研究内容の一部は2023年度4つの学会において発表することができました。今後論文としてまとめていく予定です。

採択された研究については、今後細胞レベルおよびタンパク質レベルでの解明を進め、がん化機構の一端を解明することができればと思います。がん化機構の解明により、将来的には新たな治療薬の基盤となることを目指していきたいです。