

## 自己評価報告書

平成23年 4月 5日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390477

研究課題名(和文) 口腔癌における小胞体ストレスシグナルの役割解明と新規治療標的の探索

研究課題名(英文) Identification of the role of ER stress signaling in oral cancer

## 研究代表者

西頭英起 (HIDEKI NISHITOH)

東京大学・大学院薬学系研究科・特任研究員

研究者番号：00332627

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：実験腫瘍学

## 1. 研究計画の概要

近年、小胞体ストレスは様々なコンフォメーション病との関与が明らかになっている。一方、がん疾患との関係については、がん特異的な小胞体ストレスシグナルは存在するのか？存在するとすれば何故正常細胞ががん化によりそのような特性を獲得したのか？果たして小胞体ストレスシグナルを標的としたがん治療は可能なのか？など、まだまだ解明すべき点は多く残されている。特に口腔がん領域において、小胞体ストレスとの関係を示す報告はほとんど無い。そこで本研究では、「口腔がん小胞体ストレスは関係があるのか？」という点に絞って、小胞体ストレス応答(UPR)依存的な増殖シグナルと小胞体ストレス誘導性アポトーシスシグナルについて研究を進める。

## 2. 研究の進捗状況

口腔がんを含むがん研究領域において、小胞体ストレスシグナルの重要性については未だ詳細な研究がなされていない。がん細胞は多くの分泌タンパク質を産生するため、独自の小胞体品質管理機構によって小胞体機能を高く維持するとともに、低酸素・低栄養状態での増殖を可能にするため UPR を介した増殖シグナルが発信されている。従って、このようながん細胞を排除するためには小胞体品質管理機構を破綻させ増殖シグナルを抑制することが一つの治療戦略となる。そこで、がん細胞特異的な UPR をとらえることを 22 年度までの課題とした。具体的には、次の項目に従い検討を行った。①UPR による発現誘導に関する検討(がん細胞特異的小胞

体ストレス依存的発現誘導分子の探索)。②UPR によるタンパク質修飾に関する検討(小胞体ストレス依存的かつがん細胞特異的なタンパク質修飾を見いだした。本研究成果を、論文および学会にて発表・報告した。

## 3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

がん細胞において、小胞体ストレスマーカー(小胞体受容体 IRE1・PERK の活性化抗体、その下流で発現誘導される小胞体シャペロン BiP や転写因子 CHOP の発現誘導) がどのように変動するかを検討した。その結果、がん細胞では小胞体ストレスに対して抵抗性を示し、さらに小胞体ストレス誘導性アポトーシスに対しても抵抗性を示すことを明らかにすることが出来た。

## 4. 今後の研究の推進方策

今後は、マウスを用いた in vivo 発がん、がん転移モデルにより、がん組織における小胞体ストレスシグナルの関与を検討する。

## 5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 8 件)

1 Maruyama T., Kadowaki H., Okamoto N., Nagai A., Naguro I., Matsuzawa A., Shibuya H., Tanaka K., Murata S., Takeda K., \*Nishitoh H., \*Ichijo H. CHIP-dependent termination of MEKK2

- regulates temporal ERK activation required for proper hyperosmotic response. EMBO J. 29, 2501-2514 (2010) 査読有
- 2 Nishitoh H., Kadowaki H., Takeda K., \*Ichijo H. ER quality control, ER stress-induced apoptosis and neurodegenerative diseases. Protein Misfolding Disorders: A Trip into the ER. Protein Misfolding Disorders: A Trip into the ER, 94-102 (2009) 査読有
  - 3 Nagai A., Kadowaki H., Maruyama T., Takeda K., \*Nishitoh H., Ichijo H. USP14 inhibits ER-associated degradation via interaction with IRE1alpha. Biochem. Biophys. Res. Commun. 379, 995-1000 (2009) 査読有
  - 4 Iriyama T., Takeda K., Nakamura H., Morimoto Y., Kuroiwa T., Mizukami J., Umeda T., Noguchi T., Naguro I., Nishitoh H., Saegusa K., Tobiume K., Homma T., Shimada Y., Tsuda H., Aiko S., Imoto I., Inazawa J., Chida K., Kamei Y., Kozuma S., Taketani Y., Matsuzawa A., \*Ichijo H. ASK1 and ASK2 differentially regulate the counteracting roles of apoptosis and inflammation in tumorigenesis. EMBO J. 28, 843-853 (2009) 査読有
  - 5 Nishitoh H., Kadowaki H., Nagai A., Maruyama T., Yokota T., Fukutomi H., Noguchi T., Matsuzawa A., Takeda K., \*Ichijo H. ALS-linked mutant SOD1 induces ER stress- and ASK1-dependent motor neuron death by targeting Derlin-1. Genes Dev. 22, 1451-1464 (2008) 査読有

[学会発表] (計 40 件)

- 1 Nishitoh H., Ichijo H.: Pathophysiological roles of the interaction between SOD1 and Derlin-1 in ALS. The 3rd International Symposium on Protein Community, (2010.10.13-16 Nara)
- 2 Nishitoh H.: The role of ER stress triggered by the SOD1-Derlin-1 interaction in neurodegenerative diseases. The 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine (Cell Stress Society International), (2009.10.6-9 Sapporo)
- 3 Nishitoh H., Fujisawa T., Homma K., Kadowaki H., Ichijo H.: ALS-linked mutant SOD1 induces ER stress-dependent motor neuron death by targeting Derlin-1. FASEB Summer Research Conference, From Unfolded Proteins in the Endoplasmic Reticulum to Disease, (2009.6.7-12 Vermont USA)
- 4 Nishitoh H.: Molecular mechanism of mutant

- SOD1-induced motor neuron death in familial ALS. International Conference "Protein Folding and Neurodegenerative Disease", (2009.4.6-7 Kyoto)
- 5 Fujisawa T., Fukutomi H., Kadowaki H., Nishitoh H., Ichijo H.: ALS-linked mutant SOD1 proteins induce ER stress-dependent motor neuron death by targeting Derlin-1. Keystone Symposia, Cell death, (2009.3.22-27 Whisler Canada)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の診断のための抗体

発明者：西頭英起、一條秀憲

権利者：東京大学

番号：特願 2010-111375

出願年月日：2010 年 5 月 13 日

国内外の別：国内