

## オートファジー破綻がもたらす病態の Nrf2 を標的とした治療戦略

たぐち けいこ

**田口 恵子**

東北大学 医学系研究科 医化学分野 助教

Web page: <http://www.dmbc.med.tohoku.ac.jp/official/index.html>

### 研究概要

オートファジー機能が破綻すると転写因子 Nrf2 が活性化する。この Nrf2 活性化の分子基盤には p62 の異常蓄積が関与している。p62 は細胞内のユビキチン化タンパク質をオートファジー分解へと導く、選択的オートファジーの鍵となる分子である。Nrf2 は通常、ユビキチン化されてプロテアソームにより分解されるが、そのユビキチン化には2つのユビキチン E3 リガーゼアダプター、Keap1 と  $\beta$ TrCP、が関与する。p62 は Keap1 と Nrf2 の結合を阻害して、ユビキチン化を免れた Nrf2 が安定化・蓄積する。これまで解析が進んでいた Keap1-Nrf2 に加えて、Keap1 以外の Nrf2 抑制機構である  $\beta$ TrCP による Nrf2 分解にも着目して、オートファジーの機能破綻における Nrf2 の活性化の分子メカニズムとそれが引き起こす肝病態を明らかにする。また同時に、オートファジー機能の破綻時における Nrf2 に依存しない p62 発現にも目を向け、その病態形成に対する寄与を調べる。腫瘍細胞において Nrf2 は細胞増殖に関与するため、腫瘍細胞における Nrf2 の抑制は癌治療の有力な分子標的となる。そこで、オートファジーによる肝病態の分子基盤を解明するとともに、オートファジー機能の破綻がもたらす病態に対する Nrf2 を標的とした治療戦略の開発に挑戦する。

### 代表論文

1. [Taguchi K](#), Fujikawa N, Komatsu M, Ishii T, Unno M, Akaike T, Motohashi H, Yamamoto M. Keap1 degradation by autophagy for the maintenance of redox homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 13561-13566 (2012)
2. [Taguchi K](#), Hirano I, Itoh T, Tanaka M, Miyajima A, Suzuki A, Motohashi H, Yamamoto M. Nrf2 enhances cholangiocyte expansion in Pten-deficient livers. *Mol Cell Biol* 34: 900-913 (2014)
3. [Taguchi K](#), Takaku M, Egner PA, Morita M, Kaneko T, Mashimo T, Kensler TW, Yamamoto M. Generation of a new model rat: Nrf2 knockout rats are sensitive to aflatoxin B1 toxicity. *Toxicol Sci* (2016) in press

### キーワード

Nrf2  
Keap1  
liver  
cancer  
ubiquitin