

# 博士学位論文審査要旨

2017年 8月 30日

論文題目: Molecular regulation and biological function of NRF3 (NFE2L3) in cancer cells

ガン細胞における転写因子 NRF3(NFE2L3)の制御機構と機能

学位申請者: CHOWDHURY A M MASUDUL AZAD

審査委員:

主査: 生命医科学研究科 教授 小林 聡

副査: 生命医科学研究科 教授 野口 範子

副査: 生命医科学研究科 教授 西川 喜代孝

要 旨:

本論文は、大腸ガンをはじめとする様々なガンにおいて高発現する転写因子 NRF3 の活性制御機構ならびに病態生理機能の一端を解明した研究である。これまで学位申請者が所属する研究室において、NRF3 の発現はガン発症と相関し、同因子が重要な病態生理機能を担っていることが明らかにされつつある。しかし NRF3 タンパク質自体の活性制御、特に小胞体から核への移行メカニズム、そして NRF3 が発現調節する標的遺伝子は解明されていなかった。これら NRF3 に関する重要問題について、申請者は学位論文における研究として着手した。

まず申請者は NRF3 結合因子を同定するプロテオーム解析から、NRF3 のタンパク質安定性は関連因子 NRF1 と同様に、細胞質あるいは核においてそれぞれユビキチン結合関連因子 HRD1-VCP や  $\beta$ TRCP により制御されると仮説を立て、これを実証した。そこで NRF3 の小胞体からの核移行メカニズムは、HRD1 依存的タンパク質分解機構の抑制によりもたらされるとさらに仮説を立てた。しかし、この仮説は反証され、HRD1 依存的ではあるが新たなメカニズムの存在を見出した。

一方、NRF3 標的遺伝子については、所属研究室が行ったマイクロアレイ解析データから、NRF3 が細胞周期制御因子 UHMK1 を誘導することで細胞増殖性を高めていることを実証した。この成果は、未同定である NRF3 活性化シグナルに対しても重要な知見を与えた。なぜなら UHMK1 は細胞増殖因子等で誘導されるため、細胞増殖因子が NRF3 を活性化することが考えられるためである。

以上、本論文では、転写因子 NRF3 はタンパク質分解機構により活性制御されていること、そしてガン細胞では高発現することで UHMK1 を誘導し、ひいてはガンの細胞増殖性を高めている可能性を新たに見出した。よって本論文は、博士(理学) (同志社大学) の学位を授与するにふさわしいものであると認められる。

## 総合試験結果の要旨

2017年 8月 30日

論文題目: Molecular regulation and biological function of NRF3 (NFE2L3) in cancer cells

ガン細胞における転写因子 NRF3(NFE2L3)の制御機構と機能

学位申請者: CHOWDHURY A M MASUDUL AZAD

審査委員:

主査: 生命医科学研究科 教授 小林 聡  
副査: 生命医科学研究科 教授 野口 範子  
副査: 生命医科学研究科 教授 西川 喜代孝

要 旨:

2017年8月1日(火)午後3時から午後4時15分まで公聴会を行った。引き続き主査・副査のみによる非公開の口頭試問を20分行った。これらの試験結果を総合的に判断し、学位申請者が学位を授与するにふさわしい能力があるか上記審査委員により審議した。

質疑応答では、副査ならびに聴講者より様々な角度からの有益な質問がなされた。申請者はこれらの質問および諮問に的確に回答することで、研究の内容と意義、研究方法、解析法について十分な理解を示すとともに、研究の背景について専門知識を有していることを示した。本研究の実験はすべて本申請者が行ったものであり、またデータの再現性については申請者自身が厳しく追求しており、信頼性の高い結果を提示している。また本成果について、国際学会においてポスター発表を行い、さらに学術雑誌 *Scientific reports* へ投稿し現在改訂中であることから、その価値は対外的にも評価されている。

申請者は、本研究科修了に必要な所定の単位を修得している。また語学試験については、申請者はバングラデシュからの留学生で英語を母国語としないが、入学試験時に小論文および面接は英語を用いて行い合格していること、また上記投稿論文の作成も発表も英語で行っており、十分な英語力をもっていることは今回の発表においても明らかである。よって、総合試験の結果は合格であると認める。

# 博士學位論文要旨

論文題目 : Molecular regulation and biological function of NRF3 (NFE2L3) in cancer cells

ガン細胞における転写因子 NRF3 (NFE2L3)の制御機構と機能

氏名 : Chowdhury A. M. Masudul Azad

要旨 :

Accumulated evidences suggest physiological relevance between the transcription factor NRF3 (NFE2L3) and cancers. NRF3 modulates gene expression in the nucleus, while it is repressed by endoplasmic (ER) sequestration under physiological conditions. However, the molecular mechanisms underlying the nuclear translocation of NRF3 and its target genes expression in cancer cells remain poorly understood. Here, I found multiple regulation of NRF3 activities promotes cell proliferation. My analyses reveal (1) under physiological conditions, NRF3 is rapidly degraded by the ER-associated degradation (ERAD) ubiquitin ligase HRD1 and valosin-containing protein (VCP) in the cytoplasm; (2) NRF3 is also degraded by  $\beta$ -TRCP, an adaptor for the Skp1-Cul1-F-box protein (SCF) ubiquitin ligase in the nucleus; (3) NRF3 mediates gene expression of the cell cycle regulator U2AF homology motif kinase 1 (UHMK1) for cell proliferation; (4) the nature of the activation mechanism of NRF3 is not the inhibition of its HRD1-VCP-mediated degradation. Collectively, this study provides us many insights into biological function of NRF3 in cancer cells.