

令和元年度 共同研究報告書

研究区分		感染がんの発症機構解明と治療薬探索：園下将大
研究課題		ミトコンドリア鉄動態に着目したがん発生機序解明と治療薬探索
新規・継続の別		新規 ・ 継続
研究代表者	所属	国立大学法人 山形大学大学院 医学系研究科 創薬科学講座
	職名・氏名	准教授・田中敦
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	
	職名・氏名	
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	疾患制御研究部門 教授・園下将大
概要 (100～150 字程度)		本研究計画では、ミトコンドリア機能崩壊における鉄動態異常の関与という申請者独自の新たな知見をもとに、発がんを制御可能とする化合物のスクリーニングをショウジョウバエで行うため、ショウジョウバエにおけるミトコンドリア等の細胞小器官機能の検証と観察法を確立し、個体の検討項目を設定することを目指した。
研究目的 (300 字程度)		がん発生機序の解明を目指し、特に肝臓がん発生機序におけるミトコンドリア機能崩壊の寄与を、ミトコンドリア鉄制御機構の崩壊と細胞内酸化ストレス増悪の関係性に注目して解析し、それら崩壊の過程を抑制する作用を示す薬剤・化合物のスクリーニングを目指す。本研究では、細胞・マウスモデルでは迅速かつ正確に行い得ない、これら細胞小器官からスタートする組織恒常性崩壊への抑制的效果を示す化合物スクリーニングの可能性を、ショウジョウバエによる創薬化学を遂行している園下将大教授と共同して検証する。
研究内容・成果 (1000 字程度)		ミトコンドリア機能崩壊とがん発生の関係性は、がん組織におけるミトコンドリア異常の研究から永らく予想されてきた (Warburg 効果, 酸化ストレス説, ミトコンドリアゲノム変異説など)。しかしながら、その分子メカニズムには一定の知見が与えられたにも関わらず、それらミトコンドリア機能崩壊を防ぐ、あるいは治癒すると言った根本的な方法は見出されていない。 本研究計画では、ミトコンドリア機能崩壊における鉄動態異常の関与という申請者独自の新たな知見をもとに、将来的に発がんを制御可能とする化合物のスクリーニングをショウジョウバエで行うため、初年度計画としてショウジョウバエにおけるミトコンドリア等の細胞小器官機能の検証と観察法を確立し、個体の検討項目を設定することを目指した。 1) ショウジョウバエモデルにおけるミトコンドリア機能と細胞

	小器官観察法の確立 野生型ショウジョウバエにおいて、組織ミトコンドリアの形態学的観察や機能測定を行い、研究手法の基本となる観察法を確立するために、園下教授研究室よりショウジョウバエの取り扱い、飼育法などを学んだ（令和2年2月）。さらに、ハエfat body（ヒト肝臓に相当）特異的gal4ドライバーを使用し、蛍光タンパク質などを指標にしたミトコンドリア、リソソーム、およびエンドソームの可視化系ハエ系統の作成を進める予定である。 2) ミトコンドリア機能崩壊誘導時のショウジョウバエ個体の変化検討 さらなる作業をすすめるために、園下研究室における具体的なハエ系統の操作、特に、ミトコンドリアの機能を障害する種々の処置をハエに施し、組織ミトコンドリアの機能をモニターしつつ、ショウジョウバエ個体の変化を検証した。
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと （1）<u>田中敦</u>：「ミトコンドリアをハブとした細胞内鉄動態の解析と疾患へのつながり」北海道大学大学院医学研究院遺伝子病制御研究所セミナー，2020年2月（札幌）（招待講演） （2）<u>Atsushi Tanaka</u> , Yuta Konno , Sevan Mattie , Heidi M McBride : 「 Mitochondrial dynamics and cellular iron homeostasis」第42回日本分子生物学会年会ワークショップ Dynamic response of cells to environmental changes: how do organelles respond?, 2019年12月（福岡）（オーガナイザーおよび講演） （3）<u>Atsushi Tanaka</u> : Mitochondrial dynamics and cellular iron homeostasis: Mitochondria as a hub for iron trafficking, OIST(沖縄科学技術大学院大学) セミナー，2019年11月（那覇）（招待講演） （4）<u>田中敦</u>：「ミトコンドリアが感知し応答する細胞内鉄動態とその崩壊による疾患」慶応大学医学部循環器内科・ブリストル・マイヤーズスクイブ社・心筋代謝研究会セミナー，2019年8月（新宿）（招待講演） （5）<u>田中敦</u>：「細胞内鉄代謝の変化に応答するミトコンドリアのダイナミクスと機能」第8回生命科学阿波おどりシンポジウム（徳島大学医学部），2019年8月（徳島）（招待講演） （6）<u>Atsushi Tanaka</u> , Yuta Konno , Sevan Mattie , Heidi M McBride : Mitochondrial dynamics and cellular iron homeostasis , EMBL Conference: 8th Congress of the

	International BioIron Society, 2019 年 5 月（ドイツ・ハイデルベルク）（採択発表） （7）Ken Matsumoto, Naoki Hayashida, Taisei Yajima, Yumi Kawamata, Atsushi Kubo, <u>Atsushi Tanaka</u>, Toshihiko Ogura 「The role of Urolithin Binding Protein, UBP in the energy metabolism」 第 42 回日本分子生物学会年会, 2019 年 12 月（福岡）（ポスター） （8）Naoki Hayashida, Ken Matsumoto, Taisei Yajima, <u>Atsushi Tanaka</u>, Toshihiko Ogura 「The target screening for a drug, "anti-sarcopenia" 」 第 42 回日本分子生物学会年会, 2019 年 12 月（福岡）（ポスター） （9）原 裕一, <u>田中 敦</u>, 日野啓輔「NAFLD 進展, 発癌抑制のためのミトコンドリア品質管理とその分子機構」 日本消化器病学会雑誌 第 116 巻 A60・日本消化器病学会総会, 2019 年 5 月（金沢）（シンポジウム）
	【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと 論文リバイス中
	【新聞報道】