

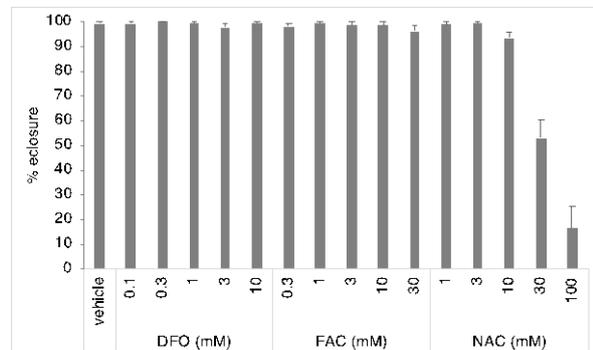
令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		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 ・ <span style="border: 1px solid black;">継続</span>		
研究代表者	所属	山形大学医学部メディカルサイエンス推進研・山形大学大学院医学系研究科創薬科学講座	40歳以下○	35歳以下○
	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	教授・園下将大		
概要 (100～150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。		
研究目的 (300字程度)		先に、肝臓における発がんのメカニズムとしてミトコンドリアを中心とした細胞内の鉄動態の異常(分布異常)が、ミトコンドリア機能の崩壊を最初に招き、そのことが細胞内酸化ストレスや他の細胞小器官ストレス(小胞体など)、組織レベルでの鉄異常蓄積による炎症などを増悪させ、肝臓がん発生への端緒となることを見出してきた。さらに、鉄除去剤の投与は、マウスレベルで肝臓がんの発生を抑制することも明らかにしている。本研究では、これら細胞小器官からスタートする組織恒常性崩壊が、肝臓がんをはじめとするがんの発生に与える影響の詳細な解析と、がん発生を抑制する化合物のスクリーニングを実施する。特に、ショウジョウバエを駆使したがん研究を実施している園下将大教授との共同研究により、これらの目的の迅速な達成を目指す。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		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。初年度計画としてショウジョウバエにおける各種ストレス誘導剤の最大耐量試験を実施		

した。その結果を以て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。

1) 対照ショウジョウバエ（非遺伝子組み換え）における餌中濃度の最大投与量を検討

研究に使用する鉄関連試薬（鉄キレート剤・鉄負荷剤・酸化ストレス除去剤）に対するショウジョウバエの個体での最大耐量を検討するために、幼虫期間に餌中に各濃度の鉄キレート剤（Deferoxiamine, DFO, 0.1~10 mM）、鉄負荷剤（Ferric ammonium citrate, FAC, 0.3~30 mM）、酸化ストレス除去剤（N-Acetyl Cystine, NAC, 1~100 mM）を添加し摂取させた。蛹の成虫への羽化を指標（% eclosure）にてその影響を検討したところ、図のような結果を得た。これら結果より、今後の投与量としては、DFO ≤ 10 mM, FAC ≤ 30 mM, NAC ≤ 10 mM の範囲内で試行することとした。



これらの結果を得て、既存系統の導入（膵がん遺伝子型モデルハエ（Ras-p53-Cdkn2a-Smad4）やハエ 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ミトコンドリアや他の細胞小器官を観察する新規ハエ系統を獲得する予定である。

成果

【学会報告】

国際学会

なし

国内学会

1. ○田中敦, 紺野雄大, 戸由菜月, 原裕一, 築取いづみ, 岸文雄, John J. Lemasters, 仁科惣治, 佐々木恭, 日野啓輔 ミトコンドリアフェリチンによる鉄欠乏応答性マイトファジーの誘導メカニズム Iron loss triggers mitophagy through the induction of mitochondrial ferritin 第43回日本分子生物学会年会（2020年12月2日, オンライン）
2. ○田中敦, 紺野雄大, 戸由菜月, 原裕一, 築取いづみ, 岸文雄, John J. Lemasters, 仁科惣治, 佐々木恭, 日野啓輔 ミトコンドリアフェリチンによる鉄欠乏応答性マイトファジーの誘導メカニズム 第28回山形分子

生物学セミナー (2020年11月7日, 鶴岡, 山形大学農学部, オンライン)

### 【論文発表】

#### ①論文

1. Ishikawa S., Ishizawa K., **Tanaka A.**, Kimura H., Kitabatake K., Sugano A., Edamatsu K., Ueda S., Iino M.  
*Identification of Salivary Proteomic Biomarkers for Oral Cancer Screening*  
In Vivo, vol. 35 no.1 541-547, 2021, IF: 1.541
2. Hara Y., Yanatori I., **Tanaka A.\***, Kishi F., Lemasters JJ., Nishina S., Sasaki K., Hino K. (\*co-corresponding)  
*Iron loss triggers mitophagy through induction of mitochondrial ferritin*  
EMBO Rep. (2020)e50202, IF: 7.497

#### ②総説・著書

1. Konno Y. and **Tanaka A.\*** (\*corresponding)  
*Symbiotic aspects of mitochondria links to cellular iron homeostasis*  
Archives of Biochemistry and Biophysics, 2021, Invited review, in press, IF: 3.391

### 【新聞報道】

1. “「障害を受けたミトコンドリアを選択的に排除することで肝臓がんが抑制されることを発見 一機能障害ミトコンドリアを標的とする新たな創薬開発をめざして」” プレスリリース (山形大医学部・川崎医科大学・AMED)
2. NHK NEWS Web (2020年9月25日放映・掲載) 「肝臓がん抑える仕組みで新発見」
3. 山形新聞 掲載 (2020年9月26日掲載) 「肝細胞がん抑制に効果 障害あるミトコンドリアだけ排除」
4. 河北新報新聞 掲載 (2020年10月8日掲載) 「肝臓がん発生を抑制 山形大などのチーム発見」
5. 読売新聞 掲載 (2020年10月14日掲載) 「肝細胞がん抑制 仕組み解明 山大と川崎医科大 共同研究」
6. 文教速報 掲載 (2020年10月19日掲載) 「障害ミトコンドリア排除で肝細胞がん抑制」
7. 文教ニュース 掲載 (2020年10月19日掲載) 「山形大学医学部記者会見 研究成果, 肝細胞がん抑制へ」

掲載情報 <http://tanaka.yu-med-tenure.com/news/1961/>