

# がんと肥満を結びつける新たな鍵分子の発見 ～がん抑制作用と肥満の病態形成に共通して機能する ミトコンドリア超複合体を介したエネルギー調節機構～

## ■概要

千葉大学大学院医学研究院の永野 秀和 特任助教、田中 知明 教授らのグループ(分子病態解析学)は、**がんの抑制に重要な因子としてミトコンドリア超複合体に会合するDPYSL4を見出し、その作用メカニズムを明らかにしました。**

ヒトのがんの多くで変異を認めるがん抑制遺伝子p53は、様々な抗酸化物質、アポトーシス(注1)誘導分子、細胞増殖の阻害因子など転写活性化することで、がん抑制作用を発揮します。最近では、がん研究を越えて、肥満や動脈硬化など生活習慣病にも関わることが示されていますが、その分子メカニズムは十分に明らかにされていませんでした。本研究グループが、ゲノムワイドの解析から同定したDPYSL4は、p53によって誘導を受けますが、がん細胞と脂肪細胞に共通して認められ、がん組織や肥満の脂肪組織にも発現していることが分かりました。さらに、エネルギーの産生工場であるミトコンドリアの「呼吸鎖超複合体」と呼ばれる構造に働きかけ、細胞のエネルギー・代謝調節作用を発揮することで、がん抑制や生活習慣病に関わることを明らかにしました。

本研究は東京都健康長寿医療センターの井上 聡 研究部長との共同研究に加え、いすみ医療センター(いすみ市・大多喜町・御宿町)との新たな枠組による寄附講座(次世代型健康長寿ホルモンアカデミー)の協力で実施したものです。本成果は、米国科学誌「Proceeding of the National Academy of Sciences」に、2018年7月30日 15時(米国東部時間)に掲載されます。

## ■研究の背景と経緯

今日の先進国においては、エネルギー摂取過剰と活動の低下によって、内分泌系の異常をきたし肥満や2型糖尿病などの代謝疾患を引き起こすことが社会問題となっています。日本人の糖尿病の死因の第1位は長年の間、心血管疾患でしたが、現在は悪性疾患に移り変わりつつあります。

興味深いことに、肥満・糖尿病では、がんのリスクが高まることが(大腸がん・腎臓がん・肝臓がんなど)明らかにされており、そのメカニズムの解明が望まれています。

多くのがんや代謝疾患では解糖系(注2)、グルタミン代謝、脂質合成系の亢進が認められ、がんの病態や悪性度に深く関わることから、腫瘍発生と脂肪生成には共通の分子機構が存在すると

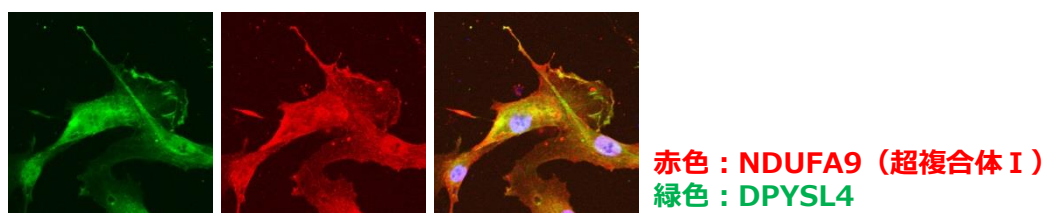
考えられていますが、その詳細はよくわかっていませんでした。ミトコンドリアは、TCAサイクル(注3)に重要な分子であるピルビン酸、グルタミン酸、アセチルCoAなどを供給し、さらに内膜に存在する5つの呼吸鎖複合体の働きによってATP(注4)を産生する重要な細胞小器官です。

本研究グループは、がん細胞と肥満病態の形成に重要な脂肪細胞の両者で大きく発現誘導を受けるDPYSL4に注目しました。DPYSL4は、神経細胞での発現と機能的な役割についてはいくつかの報告を認めます。しかし、細胞内代謝制御やがん抑制機能については不明な点が多いため、その分子メカニズムを明らかにすることを目的に研究を行いました。

## ■研究の内容

本研究グループは、まず脂肪細胞とがん細胞を用いたRNAシーケンス(注5)から細胞内代謝制御因子DPYSL4を同定しました。DPYSL4は共焦点顕微鏡(注6)で観察するとミトコンドリアに存在し、特に複合体Iに局在することがわかりました(図1)。

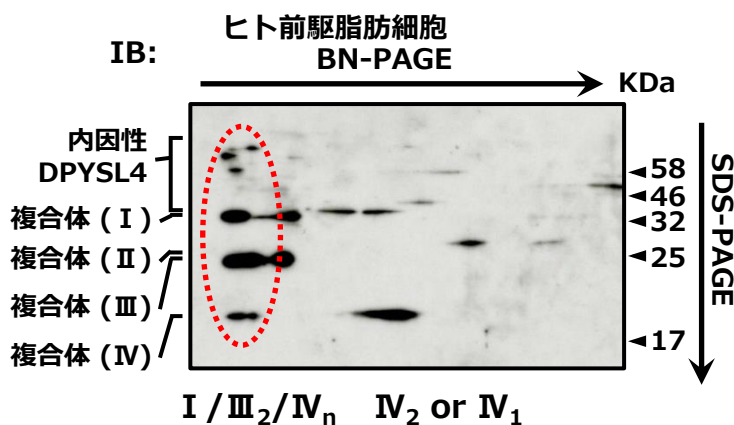
図1 DPYSL4とミトコンドリアとの関連



ヒト前駆脂肪細胞においてDPYSL4の発現はミトコンドリア超複合体 I と同じ場所に存在する(右図:黄色の部分)

さらにミトコンドリア超複合体解析の結果から特に超複合体 I / III<sub>2</sub>/IV<sub>n</sub>というところに存在することがわかりました(図2)。この超複合体は、ミトコンドリアでエネルギーを産生するために重要な電子を伝達する役割を持つ部位です。そこで、フラックスアナライザー(注7)を用いて細胞の呼吸状態を測定すると、DPYSL4の存在下では酸素消費およびATP産生は増加し、遺伝子改変技術を用いて、がん細胞と脂肪細胞のDPYSL4の発現をなくした状態にすると、酸素消費が低下しました。この現象は、がん細胞、脂肪細胞のいずれにおいても認められました。興味深いことにDPYSL4の中間部を欠失させた変異体では、酸素消費やATP産生の増加作用は認めず、さらにミトコンドリアとの超複合体形成も認めないことがわかりました。

図2 ミトコンドリア超複合体解析結果



DPYSL4は超複合体 I / III<sub>2</sub>/IV<sub>n</sub>に存在することがわかった(図の赤丸)

また、がん細胞においては、DPYSL4の存在はがんの浸潤や転移能を低下させ、がん抑制機能も有することも明らかとなりました（図3）。一方、ヒト肥満脂肪組織における発現解析では、非肥満脂肪組織に比べてp53陽性細胞率の増加とDPYSL4の高発現を認めました（図4）。これらのことから、DPYSL4はがん細胞においてエネルギー調節を介したがん形成や細胞増殖に関わる重要なp53下流遺伝子であることが示唆されました（図5）。

図3 DPYSL4のがん抑制能

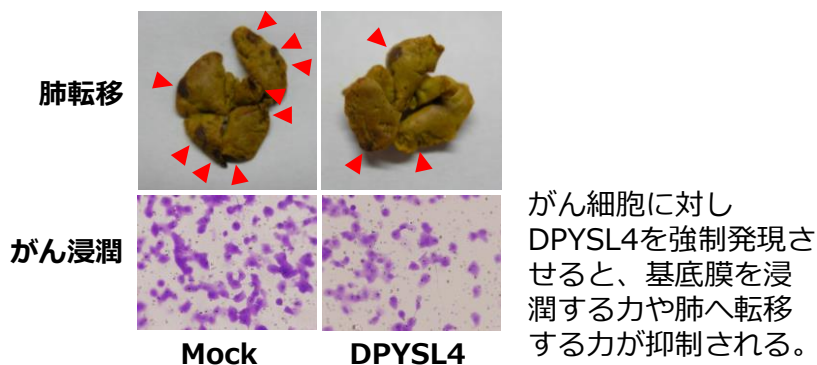
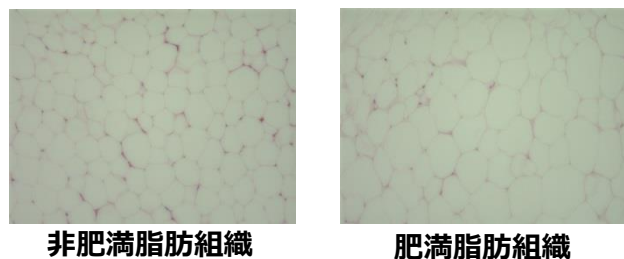
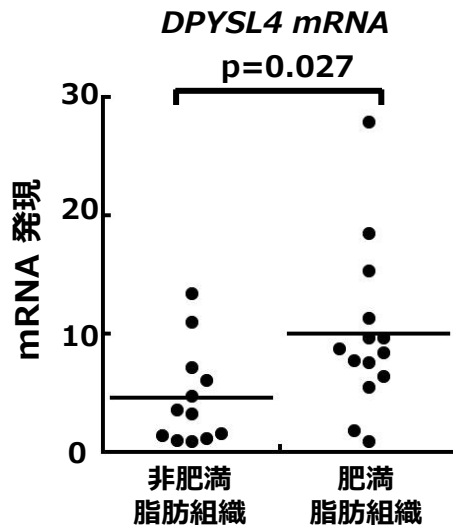


図4 ヒト脂肪組織の発現解析



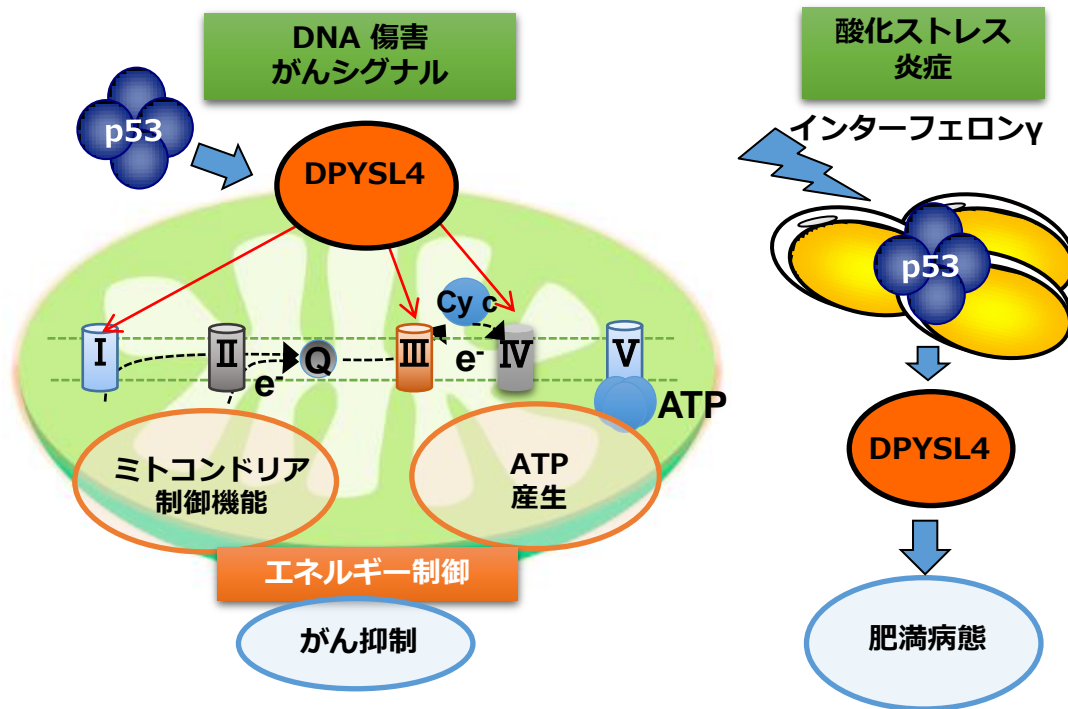
非肥満脂肪組織に比べて、肥満脂肪組織では脂肪滴をたくさん有しているので、細胞の大きさが大きくなる。また、肥満脂肪組織ではDPYSL4の発現が亢進している。



## ■今後の展開

本研究結果から、DPYSL4はミトコンドリア超複合体に会合することでミトコンドリア機能を制御し、がんの抑制に働くことが明らかになりました。がん抑制機構やがん組織における病態形成と肥満における病態形成および両者を結びつけるDPYSL4の役割を解明することは、**生活習慣病におけるがん発症の新たな予防、病態マーカー、治療に結びつく可能性が期待できる**と考えています(図5)。

図5 DPYSL4のがんと肥満におけるエネルギー制御機構



本研究成果は、以下の研究費等によって得られました。

AMED：細胞老化が引き起こす恒常性破綻の病態解明とその制御

研究代表者：田中知明（千葉大学）

研究機関：平成24年度～平成29年度

日本学術振興会・科学研究費補助金基盤研究（C）

研究代表者：永野秀和（千葉大学）

研究機関：平成30年度～平成32年度

次世代型健康長寿ホルモンアカデミー寄附講座

寄附者：国保国吉病院組合（いすみ医療センター：太田洋管理者（いすみ市長）、伴俊明病院長）

研究機関：平成30年度～平成34年度

## ■論文タイトル

“p53-Inducible DPYSL4 Associates with Mitochondrial Supercomplexes and Regulates Energy Metabolism in Adipocytes and Cancer Cells ”

（p53下流遺伝子DPYSL4は、脂肪細胞とがん細胞でミトコンドリア超複合体に会合し、エネルギー代謝を制御する）

## ■用語解説

### 注1) アポトーシス

一部の細胞があらかじめ遺伝子で決められたメカニズムによって、自殺的に脱落死する現象。

### 注2) 解糖系

ブドウ糖から細胞のエネルギー源となるATPを産生する多段階の化学反応。

### 注3) TCAサイクル

酸素呼吸の反応過程の一部。解糖系によって生じた代謝物が順次呼吸酵素の働きによって二酸化炭素と水とに分解され、必要なエネルギーを発生する。

### 注4) ATP

アデノシンに3分子のリン酸が結合したヌクレオチド。生体内のエネルギーの貯蔵・供給・運搬を仲介する重要な物質。

### 注5) RNAシーケンス

細胞内で発現する遺伝子の全転写物を定量すること。

### 注6) 共焦点顕微鏡

レーザー光を特定の狭い範囲に焦点を合わせ、像を検出する顕微鏡。生体分野では、細胞等の生体試料観察に用いられる。

### 注7) フラックスアナライザー

細胞の主要なエネルギー代謝経路である解糖、ミトコンドリアによる好気呼吸の状態を無侵襲に経時的に計測が可能な機器。

本件に関するお問い合わせ・取材のお問い合わせ

田中知明（たなかともあき）

千葉大学大学院 医学研究院 分子病態解析学 教授

TEL : 043-226-2170 FAX : 043-226-2169 メール : [tomoaki@restaff.chiba-u.jp](mailto:tomoaki@restaff.chiba-u.jp)

井上聡（いのうえさとし）

（地独）東京都健康長寿医療センター 老化制御研究チーム システム加齢医学 研究部長

TEL : 03-3964-3241 (内線4314) FAX : 03-3964-1982 メール : [sinoue@tmig.or.jp](mailto:sinoue@tmig.or.jp)