

令和元年6月24日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07136

研究課題名(和文) p53誘導性タンパク質Mieapによる消化管腫瘍抑制のメカニズムに関する研究

研究課題名(英文) Potential role of the Mieap-regulated mitochondrial quality control in gastrointestinal tumor suppression.

研究代表者

中村 康之 (Nakamura, Yasuyuki)

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・主任研究員

研究者番号：90569063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々はp53誘導性タンパク質Mieapが不良なミトコンドリアを修復あるいは排除することでミトコンドリアの品質を管理する機能を見出した。大腸がんモデルマウスApcMin/+及び胃がんモデルマウス(Ganマウス)のMieap遺伝子を欠損することにより、腫瘍悪性化・がん化促進が認められた。Mieap制御性ミトコンドリア品質管理機構の腫瘍抑制に関与する因子と、その代謝への影響を明らかとする目的でこれらのがんモデルマウスの腫瘍組織を用いて網羅的なマイクロアレイ解析及びメタボローム代謝解析を行った結果、Mieapによるミトコンドリア品質管理機能の腫瘍発生・進展における役割について、幾つかの仮説を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が見出したMieap制御性ミトコンドリア品質管理機構は、がんモデルマウスを用いた研究から腫瘍抑制に関与することが示唆された。さらに、これらのがんモデルマウスの腫瘍組織を用いた網羅的なマイクロアレイ解析及びメタボローム代謝解析から、Mieapによるミトコンドリア品質管理機能の腫瘍発生・進展における役割について、幾つかの仮説を得られた。これらの成果をもとに、腫瘍発生・進展のメカニズムを明らかにすることで、今までにない革新的ながん予防・診断・治療法の開発が可能であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Mieap, a p53-inducible protein, controls mitochondrial quality by repairing or eliminating unhealthy mitochondria. Mieap deficiency in ApcMin/+ and Gan mice is strikingly associated with the malignant progression of murine gastrointestinal tumors. Comprehensive micro array analysis and metabolism analysis using the tumor organization of these model mice was performed. Several hypotheses about the role in gastrointestinal tumorigenesis and development of the Mieap-mitochondria quality control were obtained.

研究分野：腫瘍生物

キーワード：p53 ミトコンドリア ROS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

我々は p53 誘導性タンパク質 Mieap が不良なミトコンドリアを修復あるいは排除することでミトコンドリアの品質を管理する機能を見出した。平成 24 年度 基盤研究(C)「新規 p53 標的遺伝子 Mieap のミトコンドリアを標的とした腫瘍抑制機序の解明」において、Mieap 遺伝子欠損 ApcMin/+マウスを解析し、Mieap 遺伝子の欠損が ApcMin/+マウスの小腸及び大腸のポリリーブ数及びサイズを増加させ、腫瘍悪性化・がん化を促進することを見出した。この原因は Mieap 遺伝子欠損による不良ミトコンドリアの蓄積と、そこから過剰産生された活性酸素種(ROS)による酸化ストレスであることを示した。さらに、ApcMin/+マウスと同様の結果を胃癌モデルマウス(Gan マウス)でも確認した。

#### 2. 研究の目的

p53 誘導性タンパク質 Mieap によるミトコンドリア品質管理機構の腫瘍発生・進展における役割を明らかとする。

#### 3. 研究の方法

Mieap 欠損 ApcMin/+マウス及び Gan マウスの腫瘍組織のマイクロアレイ解析及びメタボローム代謝解析を行う。マイクロアレイ解析では Mieap によるミトコンドリア修復機構 MALM の誘導に関する因子の探索を行い、メタボローム解析の結果から得られるマウス生体内で実際のミトコンドリア代謝経路を参照して、その役割について詳細に解析する。

#### 4. 研究成果

我々が見出した Mieap 制御性ミトコンドリア品質管理機構の腫瘍抑制に関する因子と、その代謝への影響を明らかとする目的で Mieap 遺伝子を欠損した ApcMin/+マウス及び Gan マウスの腫瘍組織を用いて網羅的なマイクロアレイ解析及びメタボローム代謝解析を行った。マイクロアレイ解析では Mieap によるミトコンドリア修復機構 MALM の誘導に関する因子の探索を行い、メタボローム解析の結果から得られるマウス生体内で実際のミトコンドリア代謝経路を参照して、その役割について詳細に解析した。マイクロアレイ解析の結果では、Gan マウスにおいては個体のばらつきが見られたが、ApcMin/+マウスにおいて発現変化が見られた幾つかの遺伝子について MALM 誘導への関与を検証した。メタボローム代謝解析では、Mieap 遺伝子欠損により Gan マウス胃におけるアミノ酸量が低くなった一方で、ApcMin/+マウス腸管ではアミノ酸量が高くなっていた。これらの代謝解析結果とマイクロアレイ解析から見出されたミトコンドリア代謝経路に関連する遺伝子との関連を検討したことで、Mieap によるミトコンドリア品質管理機構の腫瘍発生・進展における役割について、幾つかの仮説を得ることが出来た。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

(1) Nakamura Y, Arakawa H. Discovery of Mieap-regulated mitochondrial quality control as a new function of tumor suppressor p53. *Cancer Science*. 査読有 2017年 108 巻 p.809-817. doi : 10.1111/cas.13208

〔学会発表〕(計 24 件)

- (1) Yasuyuki Nakamura, Naoki Ikari, Hirofumi Arakawa. 「Degradation of cancer mitochondria by the mitochondria-eating protein induces iron-dependent cancer cell death.」2019 年アメリカ癌学会, 2019 年
- (2) Naoki Ikari, Yasuyuki Nakamura, Hirofumi Arakawa. 「Involvement of unique endosomes in the Mieap-induced vacuoles formation during Mieap-mediated cancer cell death.」2019 年アメリカ癌学会, 2019 年
- (3) 月俣 直貴, 中村 康之, 山本 真, 荒川 博文 「Mieap 制御性非古典的マイトファジーとその細胞死を介したがん抑制メカニズムについて」第 41 回日本分子生物学会年会、2018 年
- (4) 月俣 直貴, 中村 康之, 山本 真, 鈴木 秀文, 碓 直樹, 柴田 貴弘, 荒川 博文 「Mieap 制御性非古典的マイトファジーとその細胞死による新たな治療法の開発に向けて」第 18 回日本ミトコンドリア学会年会、2018 年
- (5) 碓 直樹, 月俣 直貴, 山本 真, 柴田 貴弘, 鈴木 秀文, 中村 康之, 荒川 博文 「Transcriptome analysis of pro-oncogenic alterations caused by Mieap inactivation」第 18 回日本ミトコンドリア学会年会、2018 年
- (6) 中村 康之, 荒川 博文 「リソソームとミトコンドリアのオルガネラ連携: MALM と MIV の生細胞可視化の試み」第 18 回日本ミトコンドリア学会年会、2018 年
- (7) 中村 康之, 荒川 博文 「リソソームとミトコンドリアのオルガネラ連携: MALM と MIV

の生細胞可視化の試み」第 11 回オートファジー研究会、2018 年

(8) 山本 真、中村 康之、月俣 直貴、碓 直樹、鈴木 秀文、柴田 貴弘、吉田 好雄、荒川 博文「Mieap 制御性非古典的マイトファジーの鉄依存性細胞死を介した p53 がん抑制における役割」第 77 回日本癌学会学術総会、2018 年

(9) 碓 直樹、月俣 直貴、山本 真、柴田 貴弘、鈴木 秀文、中村 康之、荒川 博文「Mieap 不活性化に伴う腫瘍形成性の変化についてのトランスクリプトーム解析」第 77 回日本癌学会学術総会、2018 年

(10) 鈴木 秀文、山本 真、月俣 直貴、碓 直樹、柴田 貴弘、中村 康之、荒川 博文「p53 依存性細胞死におけるミトコンドリアを食べるタンパク質 Mieap の役割について」第 77 回日本癌学会学術総会、2018 年

(11) Yasuyuki Nakamura, Makoto Yamamoto, Hirofumi Arakawa. 「Non-canonical mitophagy induced by Mieap and its role in tumor suppression via ferroptosis-like cell death.」2018 年アメリカ癌学会、2018 年

(12) 山本 真、中村 康之、月俣 直貴、久万 亜紀子、吉田 好雄、荒川 博文 「Mieap induces cell death via non-canonical mitophagy in human cervical cancer」第 17 回日本ミトコンドリア学会年会、2017 年

(13) 山本 真、中村 康之、久万 亜紀子、山田 しず佳、吉田 好雄、荒川 博文 「Mieap induces cell death via non-canonical mitophagy in human cervical cancer / 子宮頸がんにおいて Mieap は non-canonical mitophagy により細胞死を誘導する」第 76 回日本癌学会学術総会、2017 年

(14) 中村 康之、常木 雅之、山本 真、金城 貴夫、二村 学、久万 亜紀子、荒川 博文 「Non-canonical mitophagy induced by Mieap and its role in tumor suppression via ferroptosis-like cell death / Mieap によって誘導される新規マイトファジーとそのフェロトシス様細胞死を介したがん抑制作用における役割について」第 76 回日本癌学会学術総会、2017 年

(15) Yamamoto M, Nakamura Y, Tsuneki M, Yoshida Y, Arakawa H 「Mieap induces cell death via non-canonical mitophagy in human cervical cancer」The 8<sup>th</sup> ISA、2017 年

(16) Nakamura Y, Tsuneki M, Kinjo T, Futamura M, Yamamoto M, Kuma A, Arakawa H 「Non-canonical mitophagy induced by Mieap and its role in tumor suppression via cell death」The 8<sup>th</sup> ISA、2017 年

(17) Nakamura Y, Tsuneki M, Yamamoto M, Arakawa H 「Mieap, the mitochondria-eating protein, induces cell death by eating unhealthy mitochondria」2017 年アメリカ癌学会、2017 年

(18) 常木 雅之、中村 康之、荒川 博文 「Mieap は胃腺がんの発生及び悪性形質獲得を抑制する」第 10 回オートファジー研究会、2016 年

(19) 中村 康之、常木 雅之、荒川 博文 「Mieap-induced vacuole(MIV)によるミトコンドリア分解とそのメカニズム」第 10 回オートファジー研究会、2016 年

(20) 常木 雅之、中村 康之、荒川 博文 「Mieap deficiency promotes vascular invasion of gastric adenocarcinoma in Gan mice」第 13 回アジアミトコンドリア学会・第 16 回日本ミトコンドリア学会合同学術集会、2016 年

(21) 中村 康之、常木 雅之、荒川 博文 「Mieap, the mitochondria-eating protein, induces cell death by eating unhealthy mitochondria」第 13 回アジアミトコンドリア学会・第 16 回日本ミトコンドリア学会合同学術集会、2016 年

(22) 常木 雅之、中村 康之、金城 貴夫、荒川 博文 「Mieap deficiency promotes vascular invasion of gastric adenocarcinoma」第 75 回日本癌学会学術総会、2016 年

(23) 中村 康之、常木 雅之、荒川 博文 「Mieap によって誘導されるミトコンドリアの分解除去を介した新しい細胞死の発見」第 75 回日本癌学会学術総会、2016 年

(24) 中村 康之、常木 雅之、相川 知徳、曾我 朋義、荒川 博文 「Mieap 制御性ミトコンドリア品質管理機構の破綻によるがん特異的異常ミトコンドリアの集積とその代謝特性について」第 4 回がんと代謝研究会、2016 年

〔図書〕(計 1 件)

(1) 中村 康之、常木 雅之、荒川 博文. メディカルレビュー社、がん分子標的治療 15 巻 2 号、2017 年、p.184-190、総ページ数 6

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

腫瘍生物学分野ホームページ

[https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/cancer\\_biology/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/cancer_biology/index.html)

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。