

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： がんにおけるミトコンドリア品質管理機構の異常とその臨床的特性における意義に関する研究
2. 研究開発代表者： 荒川 博文（国立研究開発法人国立がん研究センター）
3. 研究開発の成果

本年度は、(1) 臨床がん組織の解析と(2) モデルマウスの解析の二つに焦点を絞った研究開発を遂行した。

(1) 臨床がん組織の解析については、大腸がん・胃がん・乳がん組織に関するゲノム・エピゲノム・病理組織学的解析を行った。特に、免疫組織化学染色に関する解析に重点を置いて推し進め、抗 Mieap 抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗ニトロチロシン抗体、抗 BNIP3 抗体、抗シトクローム c 抗体を用いた解析から、生体内のがん微少環境における Mieap 制御性 MQC 機構の活性化・不活性化の状況と、結果的に生じるがん細胞特異的異常ミトコンドリアの集積や酸化ストレスの増加の関係を明確に描出できた。先行研究で解析が最も進んでいた臨床大腸がん症例の大腸がん組織におけるゲノム・エピゲノム解析から明らかとなった Mieap 制御性 MQC 機構の高頻度不活性化に関する研究成果は、今年度の成果として論文発表に成功した (Kamino et al. *Oncogenesis* 5: e181, 2016)。

(2) モデルマウスの解析については、臨床がんでは Mieap 制御性 MQC 機構の異常が確認された大腸がん・胃がん・膵がんについて、Mieap ノックアウトマウスを利用した Mieap 欠損がんモデルマウスの開発を進め、大腸がん・胃がん・膵がんのすべてに関してモデルマウスの開発に成功した。特に先行研究で解析が進んでいる Mieap 欠損大腸がんモデルマウスについては、Mieap 欠損による腫瘍の発生数増加と、悪性化・がん化の顕著な促進効果、さらに異常ミトコンドリアの腫瘍内集積とミトコンドリア由来酸化ストレスの上昇に関する研究成果の論文発表に成功した (Tsuneki et al. *Sci Rep.* 5: 12472, 2015)。また、Mieap 欠損胃がんモデルマウスでは、17 週齢から 20 週齢までの早期において、全例胃がんを発症することを確認した (Mieap 保持胃がんモデルマウスは 60 週齢までに全例胃がんを発症)。以上の結果は、臨床胃がん症例とともに論文発表準備中となっている。膵がんモデルマウスについては、Mieap 欠損及び Mieap 保持膵がんモデルマウスがそれぞれ 40 例ほど作成に成功し、現在膵がん発症の観察期間中となっている。興味深いことに、Mieap 欠損大腸がんモデルマウスに発生した腫瘍細胞には、ヒト大腸がん組織で観察されるがん特異的異常ミトコンドリアに酷似した形態異常を確認した。

これら本年度の(1) 臨床がん組織の解析と(2) モデルマウスの解析から、臨床がん組織のがん細胞には Mieap 制御性 MQC 機構の破綻によって異常ミトコンドリアが集積しており、この「がん細胞特異的に異常ミトコンドリア」は、単に結果として発生したのではなく、がんの発生・悪性化・増殖・浸潤・転移における driving force として働いている可能性が高いことを明らかにできたと考えている。