

令和5年4月27日

各報道機関文教担当記者 殿

ミトコンドリア形態制御因子が抗がん剤耐性の解除に有効！

金沢大学がん進展制御研究所（新学術創成研究機構）笠原敦子助教のグループは、**治療耐性肺がん細胞のミトコンドリアの形態制御因子を標的とすることで、治療感受性を取り戻すことを発見しました。**本研究成果は、イタリア・パドヴァ大学 Luca Scorrano 教授、ナノ生命科学研究所／がん進展制御研究所平尾敦教授、がん進展制御研究所河野晋助教、高橋智聡教授、後藤典子教授らとの共同研究によるものです。

肺がんは主要五大がんのひとつで、高い致死率を示す疾患です。肺がんの大部分を占める非小細胞肺がんの10-15%に上皮成長因子受容体（EGFR）の変異が認められ、この遺伝子変異が発がんの原因となることが知られています。そのため、分子標的薬であるEGFR阻害剤が開発され、多くの患者に福音をもたらしてきました。一方、その治療耐性が深刻な問題として浮き彫りとなり、第二、第三世代のEGFR阻害剤が開発されてきましたが、未だに治療耐性の問題は解決されておらず、新しい治療戦略が待望されています。

本研究では、肺がんの治療耐性においてミトコンドリアの形態制御因子が重要な役割を果たしていることを明らかにしました。治療耐性肺がん細胞ではエネルギー産生（※1）が顕著に上昇していること、またそれは、ミトコンドリアの形態制御因子であるOpa1（※2）タンパク質に起因することを見いだしました。

Opa1はミトコンドリア内膜を融合し、ミトコンドリアのエネルギー産生に必要な酵素群が埋まる内膜のクリステ構造（※3）を制御するタンパク質です。今回、抗がん剤治療を経た患者のOpa1発現が高い集団は予後不良であること、また、治療耐性肺がん細胞では、このOpa1のタンパク質発現が著しく上昇していることを見いだしました。そこで、共同研究者であるScorrano教授の研究室で同定された、Opa1特異的阻害剤とEGFR阻害剤ゲフィチニブとの併用が、新しい治療法として有効であることを明らかにすることができました。**エネルギー産生細胞小器官であるミトコンドリアの動態制御を標的にすることは、多様な手段で生存を探る悪性がん細胞との戦いに有用であることが期待されます。**

本研究成果は、2023年4月5日（英国時間）に国際学術誌『Cell Death and Disease』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

肺がんは世界で最も致命的ながんの一つで、85%以上の肺がんは非小細胞肺がんに分類され、組織学的には腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんに細分化されます。初期の非小細胞肺がんは手術的に切除することができますが、進行した腫瘍に対しては、発がんの原因となる遺伝子変異を標的とした分子治療薬、例えば上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害剤が開発されています。しかし、長期投与などにより、治療耐性細胞の出現によって、がんの再発や治療薬の選択肢が狭まる問題が生じます。

がん細胞は正常細胞に比べて一般的に、ミトコンドリアによるエネルギー産生よりも、細胞質による解糖系に依存すると言われていたのですが、これまでに、胆管がん、膵臓腺がん、またグリオーマのより悪性進展したがん細胞では、ミトコンドリアの酸化的リン酸化への依存が報告されています。

ミトコンドリアは融合、分裂によってその機能と品質を維持しており、ダイナミン様の GTP アーゼがその融合と分裂を制御しています。そのなかでも **Opal** はミトコンドリア内膜融合に不可欠で、また、クリステ構造の根本に局在し、クリステの膜間腔につながる接合部の開き具合や、クリステの構造を制御します。そのため、アポトーシスでのチトクロム **c** のミトコンドリア外への放出や、内膜のクリステ構造部分に局在する呼吸鎖酵素複合体の超構造形成に関与し、エネルギー合成の効率を制御しています。さらに、がんの血管形成に関わり、抗がん剤耐性の肺がん細胞や急性白血病細胞では **Opal** 発現が上昇することが報告されていました。しかし、**Opal** を標的とすることで、分子標的薬ゲフィチニブ耐性が解除されるかはわかっていませんでした。

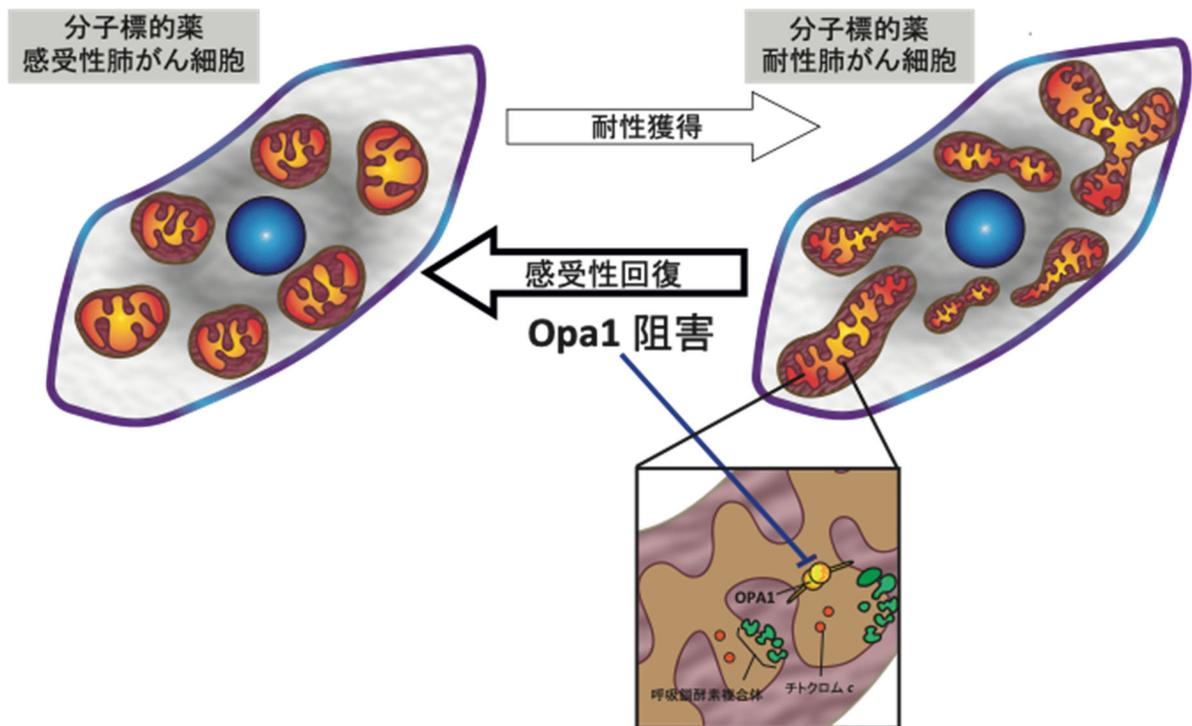
【研究成果の概要】

ゲフィチニブの長期投与により、耐性を獲得した肺がん細胞のミトコンドリア呼吸能 (エネルギー合成能力) は、感受性の細胞に比べて 2 倍以上になっていたため、まず、ATP 合成酵素の阻害剤オリゴマイシンがゲフィチニブの感受性を回復させることを見いだしました。さらに、耐性細胞はミトコンドリアが長く伸長しており、クリステの腔間も狭くなっていました。これらは全て、**Opal** タンパク質が制御するミトコンドリアの構造・形態であり、実際、耐性細胞では **Opal** 発現が顕著に上昇していました。このことは、抗がん剤治療を経た肺がん患者でも、**Opal** 発現が高いグループは予後不良で、**Opal** によって、がん細胞がより悪性度を増していることを示唆します。そこで、shRNA を用いて **Opal** タンパク質の発現を低下させ、また Scorrano 教授の研究室で同定された **Opal** 特異的阻害剤を処理することで、ゲフィチニブの感受性が回復することがわかりました。**Opal** の阻害によって、耐性細胞のミトコンドリア呼吸能は低下し、ミトコンドリアは短くなりました。さらにそのことがクリステ腔間を広げ、チトクロム **c** がミトコンドリア外に放出されやすくなり、ヌードマウスを用いた腫瘍形成実験でも、ゲフィチニブの感受性が回復することを確認することができました。

【今後の展開】

本研究により、ミトコンドリアの機能を調節するその構造・形態を制御する因子が悪性がん細胞の標的として有効であることが明らかになり、新たなオルガネラ動態制御因子を標的にすることで、新規の治療戦略が明らかにされることが期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 (基盤研究(A), 基盤研究(C), 若手研究(B)), 次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE), アステラス病態代謝研究会研究助成金, 北國がん基金の支援を受けて実施されました。



図：本研究の概要図

分子標的薬耐性肺がん細胞では、ミトコンドリア内膜融合因子Opa1の発現上昇により、ミトコンドリアの形態変化、クリステ構造変化が引き起こされており、その結果分子標的薬に耐性となっている。そのため、Opa1阻害を阻害することで、効果的に分子標的薬への感受性が回復する。

【掲載論文】

雑誌名：Cell Death and Disease

論文名：Inhibition of the mitochondria-shaping protein Opa1 restores sensitivity to Gefitinib in a lung adenocarcinoma resistant cell line

(ミトコンドリア形態制御因子 Opa1 が分子標的薬ゲフィチニブ耐性肺がん細胞の感受性を回復させる (和名))

著者名：Masafumi Noguchi, Susumu Kohno, Anna Pellattiero, Yukino Machida, Keitaro Shibata, Norihito Shintani, Takashi Kohno, Noriko Gotoh, Chiaki Takahashi, Atsushi Hirao, Luca Scorrano and Atsuko Kasahara (野口雅史, 河野晋, Anna Pellattiero, 町田雪乃, 柴田桂太朗, 新谷紀人, 河野隆志, 後藤典子, 高橋智聡, 平尾敦, Luca Scorrano, 笠原敦子 (和名))

掲載日時：2023年4月6日5時(日本時間)にオンライン版に掲載

DOI：[10.1038/s41419-023-05768-2](https://doi.org/10.1038/s41419-023-05768-2)

URL：<https://www.nature.com/articles/s41419-023-05768-2>

【用語解説】

※1 エネルギー産生

細胞のエネルギー(ATP)産生は、主に細胞質での解糖系と、ミトコンドリアマトリクスでのTCA回路とミトコンドリア内膜の呼吸鎖酵素複合体による電子伝達によって行われている。呼吸鎖酵素複合体の超構造形成には、クリステ構造が関与し、効率の良い電子伝達を制御している。

※2 Opa1 (Optic Atrophy 1)

ミトコンドリアの内膜融合因子で、またクリステ構造の根本に局在し、クリステ構造を調節するため、アポトーシス時のチトクロムc放出や、呼吸鎖酵素複合体の超構造形成とその機能効率に関わるタンパク質。

※3 クリステ構造

ミトコンドリア内膜のマトリクス側に貫入した層状の膜構造。突き出た先端にはATP合成酵素が局在し、根本にはOpa1が局在し、その構造を制御している。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学がん進展制御研究所 助教

笠原 敦子 (かさはら あつこ)

TEL : 076-264-6795

E-mail : akasahara@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

宮下 亜矢子 (みやした あやこ)

TEL : 076-234-6822

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp