

**【目的】** ミトコンドリアは約 1,200 種にも及ぶタンパクが複雑な構造体を構成し、ダイナミックに変化することで、生体に必要なエネルギーを産み出すと同時に、老化やがん化シグナル・代謝環境変化に応じて多くの細胞内代謝経路を統括する「要」として機能する。重要なことに、呼吸鎖複合体は、超複合体と呼ばれる高次構造を形成して機能的役割を果たすことが分かってきた。本研究では、「ミトコンドリア超複合体の多面的機能とその制御メカニズムは何か？そして、超複合体とそのエネルギー・代謝機能の変容は、肥満や糖尿病の分子病態にどのように寄与するのか？」という学術的命題に対し、細胞内代謝調節におけるがん抑制遺伝子 p53 に着目し、がんと肥満における共通の分子シグナル経路の中で代謝環境応答変化・細胞内外の代謝制御と細胞増殖・浸潤・腫瘍造成を直接的に結びつけるメカニズムを探索するという新たな切り口からアプローチすることで、がんと肥満の病態形成に共通するミトコンドリア分子基盤の探索とそのエネルギー代謝に与える病態整理的影響を明らかにすることを目的とした。

**【方法】** 大きく分けて五つの検討項目を検討した。1. RNA-seq と ChIP-seq による p53 依存的新規ミトコンドリア代謝調節機能分子の探索: ヒト前駆脂肪細胞を用いて、RNA-Seq 解析、p53ChIP-seq、ヒストンコードの特異抗体 (AcH3、H3K4me3、H3K9me3、H3K27me3) を用いた ChIP-seq による統合解析。2. CE-TOFMS を用いたメタボロームによる細胞内代謝産物の網羅的定量解析: メタボローム解析により、DPYSL4 の強制発現もしくはノックダウン時の細胞内代謝産物量の変化を解析した。3. 細胞外フラックスアナライザーによるミトコンドリア機能解析 4. ミトコンドリア超分子複合体解析: ミトコンドリア内膜に存在する五つの複合体と DPYSL4 の会合と機能について解析した。5. マウスにおける病態モデルの作製と解析: 細胞株で観察される DPYSL4 の役割が実際に生体においてどのようにがん代謝変化の病態に関わるのかを検討した。

**【結果】** ゲノムワイドの統合解析から、ミトコンドリア局在分子である DPYSL4 を同定した。DPYSL4 は、核酸代謝酵素 dihydropyrimidinase と約 60% のアミノ酸の相同性を有する分子である。構造学的には 4 量体を形成し、DPYSL family はヘテロマーを形成することが分かっている。そこで、ミトコンドリアのエネルギー・代謝調節機能と機能的複合体との関わりを検討した。脂肪細胞と種々のがん細胞を用いて解析した結果、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正に調節する機能を持つことが明らかとなった。マウスモデルを用いて DPYSL4 の病態的役割を検討した結果、がんに関しては肺転移能の抑制効果を認め、がん抑制機能を示した。一方で、DPYSL4 はヒト脂肪組織でも発現し、ヒト肥満脂肪組織においてマクロファージマーカー (INF $\gamma$ 、MCP1、CD68) の遺伝子発現とともに、DPYSL4 の高発現を認めた。特に、INF $\gamma$  の発現と肥満度を示す Body Mass Index (BMI) は、DPYSL4 の発現と相関していた。本研究結果から、がんと肥満を結ぶ新たなミトコンドリア機能制御因子 DPYSL4 を同定できた。DPYSL4 はがん細胞においてミトコンドリアでの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された。一方で、脂肪組織においては、炎症が p53 - DPYSL4 シグナルを活性化させ、肥満病態に関与する可能性が示唆された。

ミトコンドリア機能調節因子DPYSL4のがんと肥満におけるエネルギー制御機構

