

2022 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：藤井順逸

所属機関名・部局名・職名：山形大学大学院・医学系研究科・教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

ジペプチダーゼ CNDP2 による酸化ストレスを起因とする新規細胞死・フェロトーシスからの保護機構の解明

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名： 奥村 宜明 (研究室名： 生体分子解析 研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で1ページ以内で記載。

[背景]

細胞内システインの枯渇によりグルタチオン (γ -Glu-Cys-Gly) 合成量が低下し、グルタチオンペルオキシダーゼ 4 が機能不全に陥ると、過酸化脂質が増加してフェロトーシスを起こす。アミノ酸輸送体 xCT は酸化型システイン (シスチン) を取込んでグルタチオン合成系に供給するが、その欠損細胞ではジペプチダーゼである CNDP2 が高発現する。CNDP2 はグルタチオンの分解中間体である Cys-Gly を特異的に切断することから、Cys の再利用を促進していると考えられる。ゲノム編集により CNDP2 欠損マウスを作製して解析を行った結果、CNDP2 が薬剤性臓器障害からの保護に働くことが分った [Kobayashi, Homma, Okumura, Takao, Fujii et al, Free Radic Biol Med, 2021]。一方、CNDP2 を過剰発現する癌細胞は薬剤耐性を示し、悪性度が高いことが報告されている。

[目的]

本研究では、(I) 樹立した CNDP2 欠損マウスを用いて CNDP2 の病態生理学的役割を解明し、(II) CNDP2 が癌の悪性化にどのように関与しているか明らかにすることを目的とした。

[方法と結果]

(I) 野生型と CNDP2 欠損マウスで腎障害について比較したが、これまでの検討では特定の薬剤以外では遺伝子欠損による薬剤感受性に顕著な違いを認めていない。 γ -グルタミル基はグルタチオンを分解から保護しているが、その切除に働く酵素の発現が高いと Cys-Gly 濃度が高まり、非特異的な分解経路が働いて CNDP2 欠損によるシステイン不足の影響が顕在化しにくい可能性がある。そこで細胞内で γ -グルタミル基の切除に働く ChaC1 遺伝子を欠損させることで CNDP2 の機能を顕在化できるのではないかと考え、ゲノム編集により欠損マウスを作製した。3 系統の ChaC1 遺伝子欠損マウスを樹立し、現在その解析を進めている。

(II) 山形大学医学部の泌尿器科学ならびに産科婦人科学講座から癌組織ならびに患者血液の譲渡を受けて解析を行い、一部の癌組織では CNDP2 タンパク量もしくはグルタチオンの代謝に伴って生じる産物に違いが認められることを見出した。これらが腫瘍マーカーとなる可能性を考え、データの信頼度を高めるために、サンプル数を増やした上での解析を予定している。