

[PRESS RELEASE]

2019年9月11日  
埼玉医科大学  
ゲノム医学研究センター

### 女性のがんにおけるミトコンドリアの新しい機能を発見

ミトコンドリアの酸素呼吸の効率をあげる COX7RP は、  
乳がんと子宮体がん細胞でのエネルギーをふやし、がんを進行させる

#### ■研究のポイント■

- 乳がん・子宮体がんの進行に、酸素呼吸からエネルギーを作る細胞小器官のミトコンドリアが重要な役割をになうことを発見した。
- ミトコンドリアの働きを強くする COX7RP 分子により、少ない酸素から効率よくエネルギーを作り、がんを進行させるしくみを解明した。
- 女性のがんに対する新しい診断・治療への応用が期待される。

#### 【概要】

乳がん、子宮体がんは女性の罹るがんとして代表的なものですが、近年増加しており社会的な問題となっています。これらの女性のがんは、女性ホルモンであるエストロゲンと深く関係していることが分かっています。

我々の研究グループでは先にエストロゲン応答遺伝子である COX7RP が、ミトコンドリア呼吸鎖の超複合体形成に必要な因子であり、エネルギー産生を高めることを報告していましたが、がんにおける作用は明らかになっていませんでした。

今回、埼玉医科大学ゲノム医学研究センターの井上、池田らは、COX7RP が乳がん、子宮体がんを進行させる働きを持つことを発見しました。COX7RP は、ミトコンドリアでの酸素利用を高め、がんの進行に有利なエネルギー産生の上昇をもたらすことで、酸素が少ない状況においてもがん細胞が増殖できるようにしています。

これらの発見は女性のがんに対する新しい診断・治療へ応用できると期待されます。

## 【研究の背景】

乳がんと子宮体がんは、中高年齢層を中心に日本でも増え続けている女性のがんとして社会的問題となっています。がんが腫瘍をつくる時には、がん細胞が正常の細胞よりも早いスピードで増え、沢山のエネルギーを必要とします。動物細胞では主に呼吸によってエネルギーを得ており、最も効率よく行える「発電所」の役割を担うものとして、酸素呼吸を行う細胞の小器官「ミトコンドリア」の存在が知られています。

一方、1950年代に「がんは酸素があっても、酸素がないところで行われるブドウ糖を分解する代謝の仕組み（解糖系）によってエネルギーを得る」という仮説がノーベル賞も受賞したワールブルグにより唱えられ、この説が広く信じられてきました。そのため、腫瘍増殖には、ミトコンドリアの働きがそれほど重要ではないのではないかと考えられてきました。

私たちの研究グループは、女性ホルモンであるエストロゲンに反応する遺伝子の仕組みに注目し、その一つとしてミトコンドリアの働きを強めるCOX7RPという分子を発見し、この遺伝子を増やしたマウスは正常なマウスに比べて「タフなマラソンランナー」型の運動耐久能を獲得することを発表しました。

COX7RPは乳がん・子宮体がんにおいて、女性ホルモンのエストロゲンによって量が増えて働きが強まることから、これらのがんにおけるミトコンドリアとCOX7RPが、実はがんの進行そのものに重要なのではないかと私たちは考えました。

細胞内小器官であるミトコンドリアでは、内膜上に存在する5つの呼吸鎖複合体（複合体I~V）によって行われる酸化的リン酸化（OXPHOS）と呼ばれる反応によって、呼吸で取り込んだ酸素を消費しつつ生命活動に必要なエネルギーとして利用されるATPを合成しています。これらの呼吸鎖複合体は超複合体（supercomplex）としてお互いに結合して巨大な構造体の状態で存在し、環境や栄養状態に適応してエネルギー産生を司るという説が提唱されていました。

我々は、この超複合体の形成を進める因子としてエストロゲン応答遺伝子COX7RPを世界に先駆けて発見し、この説を強力に支持する結果を得ました。さらに、この因子がミトコンドリアの機能・代謝制御に重要な役割を果たし、生きた体の中では筋肉による運動持続能の向上に役立つものであることをこれまでに示してきております。

一方で、ミトコンドリアの機能破綻と異常制御はがんや様々な疾患に深くかかわっていることから、超複合体の形成とその活性制御に関するメカニズムは、がん・疾患の理解に役立つと期待されています。

## 【研究の内容】

これまで、埼玉医科大学ゲノム医学研究センター遺伝子情報制御部門（井上聡部門長、池田和博講師を中心として）では、がん・疾患における遺伝子発現制御の解明と診断・治療・創薬への臨床応用を目指し研究を進めており、独自に女性・男性ホルモンに反応する遺伝子を同定してきました。

今回、井上聡、池田和博らは、それらのうちの一つであるエストロゲン応答遺伝子 COX7RP がミトコンドリア呼吸鎖の超複合体形成を促進する因子として、女性がんとして代表的な乳がん、子宮体がんの増悪因子であり、ミトコンドリアにおける代謝経路を変化させ、低酸素環境においても増殖可能ながん特有の性質を獲得させることを世界に先駆けて発見しました。

COX7RP のがんにおける作用について検討するため、乳がん組織における COX7RP の発現を解析したところ、COX7RP を高発現する乳がん患者は手術から再発までの期間が有意に短いことがわかりました。また、乳がん・子宮体がん細胞をマウスへ移植して作製する生体での腫瘍形成モデルにおいて、COX7RP の発現を阻害する小分子核酸を注射することにより、腫瘍の治療効果が認められました。

COX7RP の発現は女性ホルモンであるエストロゲンによって誘導され、乳がん・子宮体がん細胞の増殖やミトコンドリアにおけるエネルギー(ATP)産生を亢進させることがわかりました。さらに、COX7RP の発現を高めた乳がん・子宮体がん細胞では、アミノ酸であるグルタミン酸の TCA サイクルへの利用が高まるなどの代謝経路に変化が生じ、低酸素の環境を克服してがん細胞が持続的に増殖することが可能となりました。

これらの結果より、ミトコンドリア呼吸鎖超複合体を介する代謝制御は、乳がん、子宮体がんの増殖を制御し、低酸素環境に対する抵抗性の獲得に関与することを解明しました。

ミトコンドリアは様々な生命現象に関わる細胞内小器官であり、その機能制御は多くの疾患、老化などに関与していることから貴重な報告となることが予想されます。

## 【研究の成果】

今回、埼玉医科大学ゲノム医学研究センターの井上、池田らは、エストロゲン応答遺伝子である COX7RP が乳がんと子宮体がんを悪性化させる因子であることを明らかにしました。

これらのがん細胞のミトコンドリアにおいて、COX7RP はエネルギー代謝の効率を上げることにより、従来はミトコンドリアの働きが重要視されてこなかった低酸素環境においても、がんを増殖させる重要な働きを獲得させることを発見しました。

これらの知見は、ワールブルグ説だけでは説明がつかなかった女性がんの新しい性質を見出したもので、がんの代謝に基づく新しい診断治療戦略の開発に応用できるものと期待されます。

この研究成果は日本時間 9 月 11 日に英国科学雑誌(Nature Communications)に発表します。

#### 【発表者】

池田和博（埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 遺伝子情報制御部門 講師）

井上 聡（埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 遺伝子情報制御部門 部門長）

#### 【用語解説】

1) 呼吸鎖複合体：ミトコンドリアの内膜上に存在する細胞呼吸に関わる酵素群。呼吸鎖複合体 I, II, III, IV が行う電子の受け渡し（電子伝達系）と呼吸鎖複合体 V である ATP 合成酵素が行う酸化的リン酸化の一連の反応によって、酸素を消費し ATP を産生する。

2) 超複合体：呼吸鎖複合体 I~V がさらに複合して形成される巨大な複合体。ミトコンドリアの呼吸鎖複合体は超複合体を形成して効率よく呼吸反応を行っていることが解明されつつある。

3) ATP：アデノシン三リン酸。ATP のリン酸基の加水分解によって発生するエネルギーは生体の様々な反応に利用されており、「生体のエネルギー通貨」とも言われる。

4) COX7RP：ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の形成促進因子として、我々および海外の研究グループから発見された。

5) TCA サイクル：クエン酸を利用してミトコンドリアで行なわれる一連の代謝経路で、電子伝達系に利用されるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)を供給し、効率的なエネルギー産生に寄与する。

6) グルタミン酸：アミノ酸の 1 種で、酸化されると 2-オキソグルタル酸になり TCA サイクルに取り込まれる。最近、がん細胞ではグルタミン酸の利用によるエネルギー産生経路の活性化が注目されている。

【発表雑誌】

Nature Communications(ネイチャー コミュニケーションズ)

【参照 URL】

Nature Communications ホームページ <https://www.nature.com/ncomms/>

---

《本件に関するお問合せ先》

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 遺伝子情報制御部門

部門長 井上 聡

電話：042-984-4606（直通）

FAX：042-984-4541

E-mail：sinoue07@saitama-med.ac.jp

《取材に関するお問合せ先》

埼玉医科大学 広報室

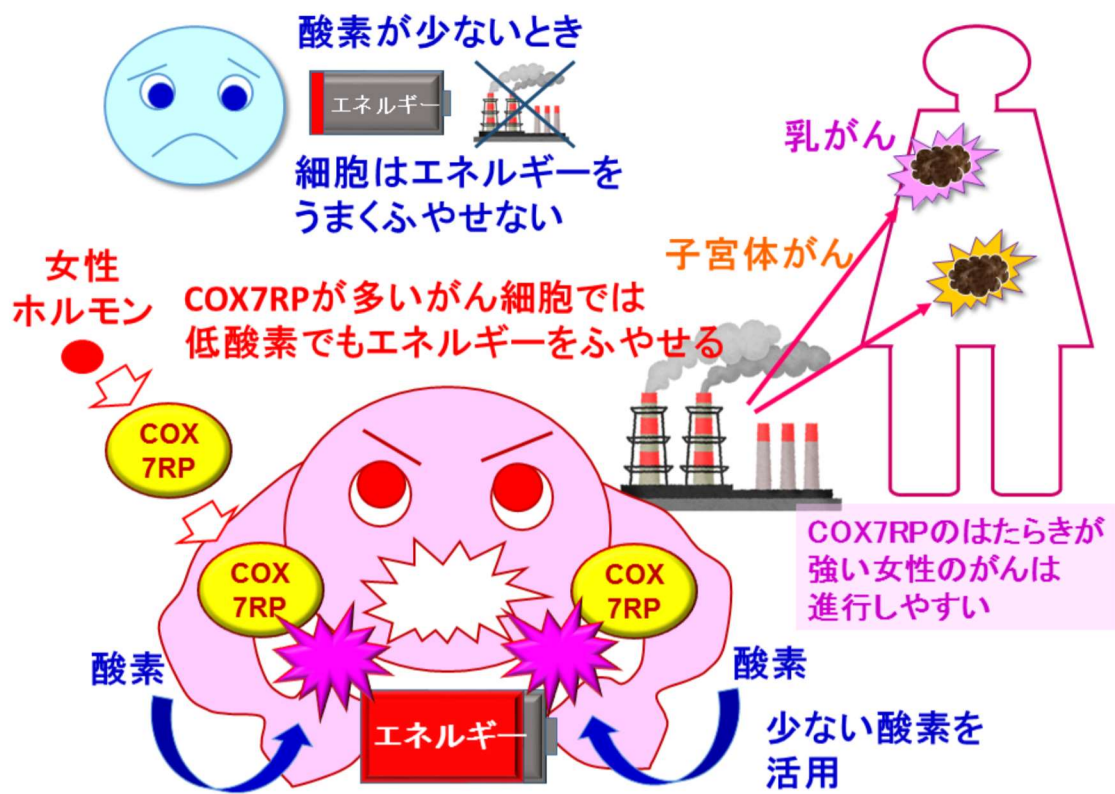
担当：蒔田（まいた）

電話：049-276-2125（直通）

E-mail：maita@saitama-med.ac.jp

---

（参考） 細胞の「発電所」ミトコンドリアの酸素呼吸の効率をあげる COX7RP は、乳がんと子宮体がん細胞でのエネルギーをふやし、がんを進行させる。



COX7RP は女性ホルモン（エストロゲン）によって量がふえるタンパク質であり、酸素呼吸によってエネルギーをつくる、細胞の「発電所」ミトコンドリアにおいて、酸素呼吸の効率を上げるはたらきをしています。

女性ホルモンによって大きくなる乳がんや子宮体がんでは、COX7RP もふえるため、普通は酸素呼吸がうまくいかない酸素が低いときでも、酸素呼吸を行いエネルギーをふやして、腫瘍を大きくすることができます。

今回の発表は、COX7RP を利用したがんのしくみをはじめて示した報告であり、新しいがん診断・治療への応用が期待できます。