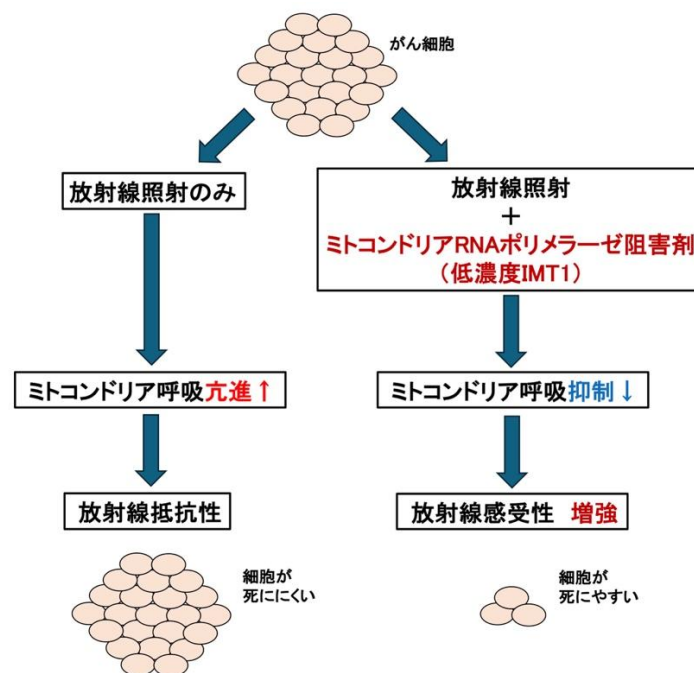


ミトコンドリア DNA 転写阻害による放射線増感効果の解明 ——ミトコンドリア呼吸抑制によるがん放射線治療効果の増強——

発表のポイント

- ◆ミトコンドリア RNA ポリメラーゼ (POLRMT) の阻害剤がミトコンドリア呼吸を抑制することによって放射線増感効果を発揮することを発見しました。
- ◆放射線照射単独で引き起こされるミトコンドリア呼吸の亢進が、ごく微量のミトコンドリア RNA ポリメラーゼ (POLRMT) の阻害剤を併用することにより著しく抑制されることを初めて示しました。
- ◆ミトコンドリア呼吸を標的とした新しいがん放射線治療増感法の開発への応用が期待されます。



ミトコンドリア RNA ポリメラーゼ (POLRMT) 阻害による放射線増感の概念図

概要

東京大学大学院医学系研究科の細谷紀子准教授らによる研究グループは、ミトコンドリア DNA の転写を担うミトコンドリア RNA ポリメラーゼ (POLRMT) の阻害剤が、ミトコンドリア呼吸を抑制することによって、放射線増感効果を発揮することを明らかにしました。

研究グループは、がん細胞においてミトコンドリア RNA ポリメラーゼ (POLRMT) の発現が正常細胞に比べて亢進しており、その発現の高さが、がん患者の生存期間の短縮やがんの転移や進行度と相関することに着目しました。2020 年にミトコンドリア RNA ポリメラーゼ (POLRMT) の阻害剤 IMT1 が開発され、一部のがん細胞では単剤で増殖抑制効果を示すことは先行研究で報告されていましたが、亜致死レベルの微量の IMT1 を放射線照射と併用した場合の効果に

ついては、これまでに明らかにされていませんでした。そこで、研究グループでは、微量の IMT1 と放射線照射を併用した細胞と、放射線照射のみを行った細胞の生存率を比較しました。その結果、正常細胞では IMT1 による放射線増感効果が見られないのに対し、がん細胞では、IMT1 を放射線照射と併用した場合に、有意に細胞が死にやすくなることが分かりました。さらに、細胞外フラックスアナライザーを用いてミトコンドリア呼吸の評価をしたところ、がん細胞に放射線照射のみを行った場合にはミトコンドリア呼吸が亢進するのに対し、微量の IMT1 を放射線照射と併用するとミトコンドリア呼吸が著しく抑制されることが明らかになりました。放射線照射によってミトコンドリア呼吸が亢進することは、先行研究でも報告されており、細胞が死にくくなる可能性を示唆しています。本研究では、ごく微量の IMT1 を放射線照射と併用することにより、放射線照射単独で見られるミトコンドリア呼吸亢進が阻害されて、がん細胞が死にやすくなることが示され、ミトコンドリア呼吸を標的とした新しいがん放射線治療増感法の開発への応用につながることを期待されます。

本研究成果は、2026 年 3 月 31 日 21 時(米国東部夏時間)に国際科学誌『Journal of Radiation Research』に掲載されました。

発表内容

放射線治療はがん治療の重要な柱の 1 つですが、がんの治療抵抗性や正常細胞への毒性は、今後克服すべき重要な課題です。正常細胞におけるダメージを最小限にし、がん選択的に治療効果を増強できる放射線増感法を開発するためには、正常細胞には存在せず、がん細胞で特異的に活性化された生物学的特徴を標的とすることが不可欠です。

新たな作用機序による放射線増感法が求められる中、研究グループでは、「がん特異的なエネルギー代謝」に着目しました。ミトコンドリア(注 1)は、生命活動に必要なエネルギー物質である ATP(注 2)を産生する細胞内小器官であり、その内膜上に存在する呼吸鎖複合体(注 3)において、「酸化的リン酸化」(注 4)によって、呼吸で取り込んだ酸素を消費しながら ATP を合成します。ミトコンドリアは、細胞核 DNA とは独立した独自の DNA であるミトコンドリア DNA(注 5)を保持しており、そこには呼吸鎖複合体タンパク質の一部がコードされています。したがって、ミトコンドリア DNA は、正常に複製・転写され、タンパク質に翻訳されることにより、「呼吸」「エネルギー産生」という細胞生存に必須の機能を発揮する役割を担います。

がん細胞は迅速なスピードで増殖するために沢山のエネルギーを必要とします。がん細胞でのエネルギー産生は、古く 1950 年代から、「ワールブルグ効果」として、別の ATP 産生経路である「解糖系」(注 6)に強く依存すると考えられてきましたが、近年、ミトコンドリアでの「酸化的リン酸化」による ATP 産生も、がん細胞の生存と増殖に重要な役割を果たしていることが報告されるようになり、がん治療の有望な標的として注目されるようになりました。

今回、研究グループは、ミトコンドリア DNA の転写を担うミトコンドリア RNA ポリメラーゼ(POLRMT)(注 7)の発現が多くのがん細胞において亢進していることを踏まえ、亜致死レベルの微量のミトコンドリア RNA ポリメラーゼ(POLRMT)の阻害剤 IMT1 を放射線治療と併用することにより、放射線治療効果が増強する可能性について検討しました。その結果、微量のミトコンドリア RNA ポリメラーゼ(POLRMT)阻害剤を放射線照射と併用することにより、がん細胞の生存率が有意に低下することを発見しました(図 1)。一方、正常細胞の生存率への影響は見られませんでした。IMT1 と放射線照射の併用により、アポトーシスの亢進も認められましたが、細胞核における DNA 二本鎖切断と修復、そして、細胞周期の進行には影響は見られませんでした。続いて、微量の IMT1 を放射線照射と併用することによるミトコンドリア呼吸への影響を見るために、細胞外フラックスアナライザー(注 8)を用いて、がん細胞の酸素消費速度を測定

しました。その結果、放射線照射単独群では、無処理群に比べ、ミトコンドリア呼吸の著しい亢進が見られたのに対し、微量の IMT1 と放射線照射の併用群では、全ての観察時間を通して、ミトコンドリア呼吸が著しく抑制されることが示されました（図 2）。このことから、ミトコンドリア RNA ポリメラーゼ (POLRMT) 阻害剤 IMT1 による放射線増感効果が生じるメカニズムとして、「ミトコンドリア呼吸の抑制」が重要であることが示唆されました。

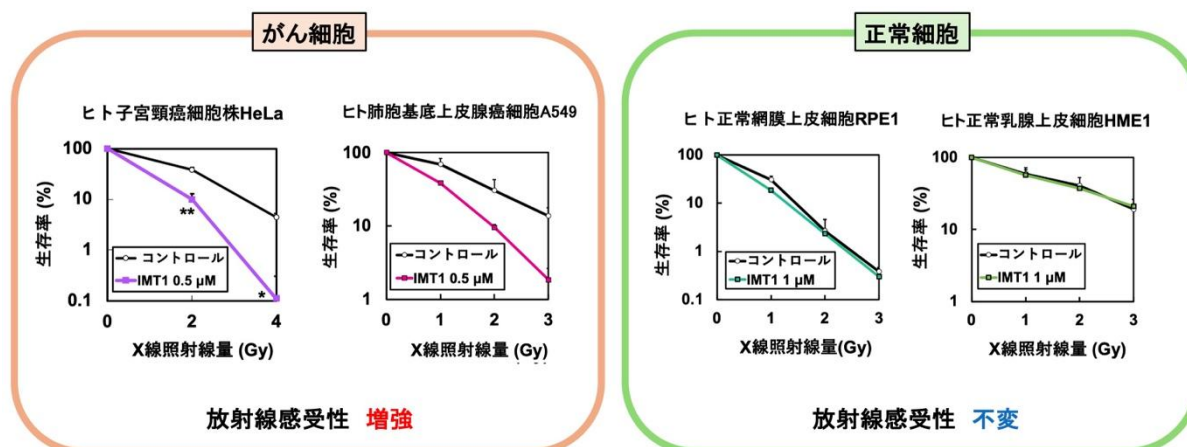


図 1：ミトコンドリア RNA ポリメラーゼ (POLRMT) 阻害剤 IMT1 によるがん特異的な放射線増感効果

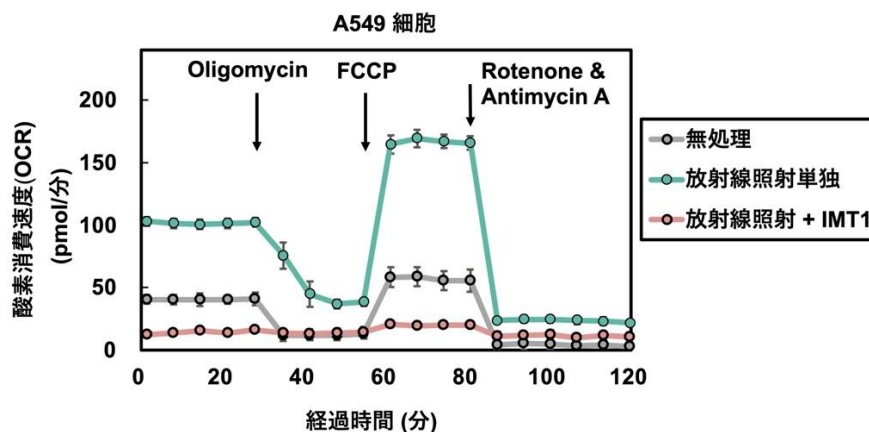


図 2：微量の IMT1 と放射線照射の併用によるミトコンドリア呼吸の著しい抑制

近年、がんのエネルギー代謝にも多様性があることが報告されています。そこで、研究グループでは、細胞外フラックスアナライザーを用いて、多くのがん細胞におけるミトコンドリアでの「酸化的リン酸化」由来の ATP 産生と「解糖系」由来の ATP 産生の比率を調べました。その結果、どのがん細胞においても、「酸化的リン酸化」と「解糖系」のどちらか一方に全てのエネルギー産生を依存しているわけではなく、細胞ごとに異なる割合で、両方の ATP 産生経路に依存していることが分かりました。「酸化的リン酸化」への依存度が異なる 7 種類のがん細胞における IMT1 による放射線増感効果の比較を行ったところ、「酸化的リン酸化」に一定以上の割合で依存している細胞では全て IMT1 による放射線増感効果が認められたのに対し、「解糖系」優位の細胞では放射線増感効果は認められませんでした。このことから、ミトコンドリア RNA ポ

リメラーゼ (POLRMT) 阻害剤 IMT1 による放射線増感効果は、ミトコンドリアでの「酸化的リン酸化」への依存度が高いがん細胞において発揮される可能性が示唆されました。

本研究により、ミトコンドリア RNA ポリメラーゼ (POLRMT) 阻害剤と放射線治療の併用が、「酸化的リン酸化」に依存するがんの新しい治療戦略として有望である可能性が初めて示され、「がんのエネルギー代謝」の特性を踏まえた新しい放射線治療の開発に寄与することが期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科

細谷 紀子 准教授

論文情報

雑誌名 : Journal of Radiation Research

題 名 : Inhibition of mitochondrial RNA polymerase sensitizes cancer cells to radiation by inhibiting mitochondrial respiration

著者名 : Sachiko Tsunoda, Yukina Osawa, Noriko Hosoya*

(* : 責任著者)

DOI : 10.1093/jrr/rrag021

URL : <https://academic.oup.com/jrr/article-lookup/doi/10.1093/jrr/rrag021>

研究助成

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 (科研費) 「DNA 修復とミトコンドリア核酸代謝の関連機構の解明による新しい放射線増感法の開発 (課題番号 : 23K07078)」の支援により実施されました。

用語解説

(注 1) ミトコンドリア

真核生物の細胞の中に存在する細胞小器官の 1 つであり、呼吸とエネルギー物質である ATP の産生において重要な役割を果たす。その機能障害は、がん、老化、パーキンソン病などの神経変性疾患に密接に関与することが明らかになっている。

(注 2) ATP

アデノシン三リン酸。生体内の代表的な高エネルギー分子であり、ATP を ADP とリン酸に加水分解する反応において発生するエネルギーが生体の様々な反応に利用される。

(注 3) 呼吸鎖複合体

ミトコンドリアの内膜に存在する細胞呼吸や酸化還元反応による ATP 産生を担う膜結合タンパク質複合体。呼吸鎖複合体 I、II、III、IV による電子の受け渡し (電子伝達系) と ATP 合成酵素である呼吸鎖複合体 V による一連の反応により ATP を産生する。呼吸鎖複合体 I、III、IV、V は、ミトコンドリア DNA 由来のタンパク質と細胞核 DNA 由来のタンパク質の両方から構成される。

(注 4) 酸化的リン酸化

ミトコンドリアの内膜で行われる電子伝達系の酸化還元反応を利用して ATP を産生する反応。

(注 5) ミトコンドリア DNA

ミトコンドリアが保持する細胞核 DNA とは異なる独自の DNA。重鎖 (H 鎖) と軽鎖 (L 鎖) から成る 16,569 塩基対の環状 2 本鎖 DNA であり、13 種類の呼吸鎖複合体タンパク質、22 種類の tRNA、2 種類のリボソーム RNA をコードする。ミトコンドリア DNA は、一細胞あたり数百から数千コピー以上存在する。

(注 6) 解糖系

細胞内に取り込まれたグルコースを分解してピルビン酸や乳酸を生成して ATP を産生する経路。酸素が無い状態でも ATP を少量供給できる。

(注 7) ミトコンドリア RNA ポリメラーゼ (POLRMT)

ミトコンドリア DNA の転写を担う酵素であり、呼吸鎖複合体を構成するタンパク質の発現に必須である。

(注 8) 細胞外フラックスアナライザー

細胞の代謝活動をリアルタイムで測定する装置。細胞が酸素を消費してエネルギーを作る「酸化的リン酸化」や、グルコースを使ってエネルギーを作る「解糖系」の活性を調べることができる。

問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学大学院医学系研究科

准教授 細谷 紀子 (ほそや のりこ)

Tel : 03-5841-3505 E-mail : nhosoya@m.u-tokyo.ac.jp

〈機関窓口〉

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

Tel : 03-5841-3304 E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp