

2024 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2023 年度採択研究代表者

石野 貴雅

岡山大学 学術研究院医歯薬学域
研究准教授

新規モデル動物による異常ミトコンドリア spreading の詳細解明

研究成果の概要

ミトコンドリアはエネルギー産生などを担う細胞内小器官で、その異常が様々な疾患に関与することが明らかになってきている。本研究は新規動物モデルを用いてがんにおける異常ミトコンドリアの全身への広がり、それに伴う機能的な変化を明らかにし、悪液質や様々な臓器障害への関与を解明して、ミトコンドリア異常が寄与する疾患の理解を深め、新しい治療法の創出を目指すことを目的としている。

本年度は独自に確立したミトコンドリアを追跡する実験系を応用して、新規動物モデルを用いて生体内でミトコンドリア異常が広がることを証明することに成功した。また、この実験系にシングルセルシーケンセスも交えて、ミトコンドリア異常が様々な細胞に広がり、表現型変化をきたすことを明らかにした。更に、ミトコンドリア異常に随伴する表現型変化の機序の解析も進めている。今後はこれらの知見を統合することで、ミトコンドリア異常の広がりががんの病態に及ぼす影響について、詳細解明を目指す。

また、ミトコンドリア異常が広がる機序について、独自に確立した実験系を用いて探索し、幾つかのメカニズムが複合的に関与していることを明らかにした。中にはこれまでに報告の無い機序もあり、ミトコンドリア異常が広がる機序の多様性を見出した。現在、異常ミトコンドリアの広がりに関わり得る候補遺伝子について、個々に機能解析を進めている。また、その結果も踏まえてミトコンドリア異常の広がりを阻害する様な治療介入の可能性を検証したいと考えている。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Ikeda H, Kawase K, Nishi T, Watanabe T, Takenaga K, Inozume T, Ishino T, Aki S, Lin J, Kawashima S, Nagasaki J, Ueda Y, Suzuki S, Makinoshima H, Itami M, Nakamura Y, Tatsumi Y, Suenaga Y, Morinaga T, Honobe-Tabuchi A, Ohnuma T, Kawamura T, Umeda Y, Nakamura Y, Kiniwa Y, Ichihara E, Hayashi H, Ikeda J, Hanazawa T, Toyooka S, Mano H, Suzuki T, Osawa T, Kawazu M, Togashi Y. Immune evasion through mitochondrial transfer in the tumour microenvironment. *Nature*, **638**, 225–236 (2025).
- 2) Mukohara F, Iwata K, Ishino T, Inozume T, Nagasaki J, Ueda Y, Suzawa K, Ueno T, Ikeda H, Kawase K, Saeki Y, Kawashima S, Yamashita K, Kawahara Y, Nakamura Y, Honobe-Tabuchi A, Watanabe H, Dansako H, Kawamura T, Suzuki Y, Honda H, Mano H, Toyooka S, Kawazu M, Togashi Y. Somatic mutations in tumor-infiltrating lymphocytes impact on antitumor immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 121 (35), e2320189121 (2024).
- 3) Ninomiya T, Kemmotsu N, Mukohara F, Magari M, Miyamoto A, Ueda Y, Ishino T, Nagasaki J, Fujiwara T, Yamamoto H, Hayashi H, Tachibana K, Ishida J, Otani Y, Tanaka S, Toyooka S, Okamoto I, Togashi Y. Myeloid Cells Induce Infiltration and Activation of B Cells and CD4⁺ T Follicular Helper Cells to Sensitize Brain Metastases to Combination Immunotherapy. *Cancer Res*, CAN-24-2274. Online ahead of print.
- 4) Matsuura H, Ishino T, Ninomiya T, Ninomiya K, Tachibana K, Honobe-Tabuchi A, Muto Y, Inozume T, Ueda Y, Ohashi K, Maeda Y, Nagasaki J, Togashi Y. High Antigenicity for Treg Cells Confers Resistance to PD-1 Blockade Therapy via High PD-1 Expression in T_{reg} Cells. *Cancer Sci*.

Online ahead of print.