

様 式 F - 7 - 2

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実績報告書（研究実績報告書）

所属研究機関名称		奈良先端科学技術大学院大学	機関番号	1 4 6 0 3
研究 代表者	部局	先端科学技術研究科		
	職	博士研究員		
	氏名	加藤 規子		

1．研究種目名 基盤研究(C)（一般） 2．課題番号 17K07387

3．研究課題名 COP1を中心とする発がん・エネルギー代謝ネットワークのリプログラミング

4．補助事業期間 平成29年度～令和元年度

5．研究実績の概要

細胞の発がん過程において、がん細胞は自らの増殖に都合良くエネルギー代謝経路を再構築することが知られているが、その実態は明らかでない。研究代表者らは、E3ユビキチンリガーゼCOP1の研究から以下のことを見いだした。1) COP1-Trib1複合体によるC/EBPαの分解促進が分化阻害を惹起し、白血病発症の原因となる。2) 白血病関連因子MLF1はCOP1を結合阻害し、C/EBPαおよびMLF1-COP1-p53がん抑制経路の安定化に寄与する。3) COP1の新規標的分解因子群を同定し、既知・新規ともに機能的に例外無く、発がん関連およびエネルギー代謝経路に分類される。本研究では、がん細胞が如何にして増殖に必須の特異的エネルギー代謝機構を獲得するのかを、COP1を中心とする発がん・エネルギー代謝ネットワークの研究から明らかにすることを目的とした。

初年度（平成29年度）は、E3ユビキチンリガーゼCOP1-Trib1複合体による白血病発症機構に、COP1新規標的分解因子、特に代謝関連因子が関与する可能性を検定した。その結果、COP1-Trib1複合体は、骨髓系前駆細胞分化促進因子C/EBPαばかりでなくACCを含む代謝酵素群をも分解標的とすることを見いだした。主な標的代謝因子群の遺伝子クローニングと発現ベクターの構築を終えた。

次年度（平成30年度）は、上記発現ベクターを用いて、細胞培養系を用いた基本的な解析（直接結合、蛋白質分解能、ユビキチン化能、特異的結合部位の特定）を行い、分解制御を受けにくい代謝酵素変異体を作製した。これら代謝酵素群及びその変異体が白血病発症過程に与える影響を骨髓移植マウスモデルを用いて検証した。

最終年度（令和1年度）は、これら代謝酵素群及びその変異体が白血病発症過程の早期に与える影響を骨髓移植マウスモデルおよび細胞培養系を用いて、さらに詳細に解析した。

6．キーワード

発がん機構 エネルギー代謝

7．研究発表

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 3件）

1．著者名 Nakamae I, Morimoto T, Shima H, Shionyu M, Fujiki H, Yoneda-Kato N, Yokoyama T, Kanaya S, Kakiuchi K, Shirai T, Maiyanto E, Kato JY.	4．巻 24
2．論文標題 Curcumin derivatives verify the essentiality of ROS upregulation in tumor suppression.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Molecules	6．最初と最後の頁 4067
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules24224067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

2 版

1. 著者名 Lestari B, Nakamae I, Yoneda-Kto N, Morimoto T, Kanaya S, Yokoyama T, Shionyu M, Shirai T, Maiyanto E, Kato JY.	4. 巻 9
2. 論文標題 Pentagamavunon-1 (PGV-1) inhibits ROS metabolic enzymes and suppresses tumor cell growth by inducing M phase (prometaphase) arrest and cell senescence.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 14867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-51244-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Maiyanto E, Putri H, Arum Larasati Y, Yudi Utomo R, Istighfari Jenie R, Ikawati M, Lestari B, Yoneda-Kto N, Nakamae I, Kawaichi M, Kato JY.	4. 巻 9
2. 論文標題 Anti-proliferative and anti-metastatic potential of curcumin analog, pentagamavunon-1 (PGV-1), toward highly metastatic breast cancer cells in correlation with ROS generation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 445-452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15171/apb.2019.053	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Hidenori Ito, Ikuko Nakamae, Jun-ya Kato, and Noriko Yoneda-Kato
2. 発表標題 ACC1 degradation via COP1-Trib1 complex induces metabolic reprogramming leading to myeloid leukemogenesis
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun-ya Kato, Ikuko Nakamae, Takashi Yokoyama and Noriko Kato, Edy Meiyanto
2. 発表標題 A novel curcumin analog inhibits tumorigenesis through prometaphase arrest and antioxidative interference
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

8．研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件（うち出願0件／うち取得0件）

9．科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

10．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

-

11．備考

-