

受領No. 1676

染色体不安定性が誘発するミトコンドリア機能不全：難治性肺腺癌の代謝脆弱性を標的とした新規治療戦略の創出

代表研究者 柴 綾（筑波大学 准教授）

共同研究者 暮地本宙己（東京慈恵会医科大学 講師）

Chromosomal Instability-Induced Mitochondrial Dysfunction and Metabolic Vulnerabilities in Refractory Lung Adenocarcinoma

Representative Aya Shiba (Associate professor, University of Tsukuba)

Collaborator Hiroki Bochimoto (Assistant professor, The Jikei University School of Medicine)



研究概要

本研究は、申請者が見出した「一部の肺腺癌がミトコンドリア酸化的リン酸化（OXPHOS）に依存し、電子伝達系（ETC）阻害薬に高感受性を示す」という知見を基盤に、その分子機構を解明することを目的とする。特に、癌の根本的特性である染色体不安定性（CIN）が、ETC複合体Iを構成するNDUF遺伝子群の変異を介してミトコンドリア機能不全を引き起こし、OXPHOS依存性を誘導するという新規仮説を検証する。CIN誘導細胞やNDUF遺伝子変異導入細胞を用いた機能解析に加え、肺同所移植モデルでの質量分析イメージングにより腫瘍内代謝再編成を可視化する。さらに、ヒト肺腺癌組織を用いてミトコンドリア異常と臨床因子・予後との関連を検証する。本研究により、ゲノム不安定性とミトコンドリア代謝を結ぶ新たな病態基盤を明らかにし、難治性肺腺癌に対する代謝脆弱性を標的とした革新的治療戦略の創出に貢献することが期待される。