

(様式 1-2)

提出日：2021 年 4 月 15 日

2020 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## (2) 研究成果の概要

課題名	ジペプチダーゼ CNDP2 による酸化ストレスを起因とする新規細胞死・フェロトーシスからの保護機構の解明		
研究代表者	氏名	藤井 順逸	
	所属機関名・部局名	山形大学大学院・医学系研究科	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	奥村 宜明		
<p>これまでシスチン輸送体 xCT を欠損するマウスのマクロファージが、培養条件下でも生存可能な原因を調べるためにプロテオミクス解析を行い、その結果、見出した CNDP2 遺伝子の機能解明を行ってきた。本年度は、主に培養細胞系と CNDP2 遺伝子欠損マウスを用いて、CNDP2 の果たす役割について調べた。マウス肝癌由来の Hepa1-6 細胞をシスチン欠乏培地で培養した細胞は細胞死（フェロトーシス）を起こしたが、Cys-Gly やグルタチオン（GSH）を添加することで救済できた。CNDP2 阻害剤の bestatin を添加すると Cys-Gly や GSH による救済効果は打消された。Cys および Cys-Gly を含む GSH 関連化合物や代謝産物の定量測定を行った結果、CNDP2 によって切除された Cys が GSH 合成に再利用されたことにより細胞生存が可能となったと考えられる。</p> <p>CNDP2 は xCT 欠損マウスのマクロファージで発現が亢進していることから、CNDP2 欠損マウスはフェロトーシスに対する感受性が増している可能性が考えられた。そこで、CNDP2 欠損マウスより単離した腹腔内マクロファージをシスチン欠乏培地で培養したが、野生型マウスのマクロファージとの間に違いを認めなかった。この結果は、xCT 欠損マクロファージがフェロトーシス耐性となるためには、CNDP2 に加えて他の因子も関係することを示唆しており、今後の検討が必要である。</p> <p>CNDP2 発現の高い腎臓は、他の臓器にくらべてフェロトーシスにより感受性であることが報告されている。アセトアミノフェンは、P450 で代謝を受けた後にグルタチオン抱合を受けることでその量を低下させ、その結果、肝障害ならびに腎障害をもたらす。そこでアセトアミノフェンを腹腔内投与したところ、野生型マウスは生存したが、KO マウスは速やかに死亡した。KO マウスでは肝障害マーカーに加えて腎障害マーカーも増加しており、腎臓が強く障害されていることを示している。肝臓と腎臓の組織評価を行ったところ、肝細胞の壊死と腎尿細管上皮細胞の空胞化の悪化が認められ、CNDP2 が保護に働いている可能性が示唆された。以上の結果は、CNDP2 の欠損は通常飼育しているマウスの健康に影響を与えないが、GSH が十分に存在しない状況では腎障害をもたらすことを示している。</p>			