

2021 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## 研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：藤井順逸

所属機関名・部局名・職名：山形大学大学院・医学系研究科・教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

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

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：奥村 宜明 (研究室名：生体分子解析 研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

システイン(Cys)・グリシン(Gly)・グルタミン酸(Glu)からなるトリペプチドのグルタチオン(GSH)が枯渇すると、過酸化脂質の生成を抑えるグルタチオンペルオキシダーゼ 4(GPX4)の機能が低下し、鉄依存性の細胞壊死・フェロトーシスが誘導される。シスチン(酸化型システイン二量体)の取込みに働くアミノ酸輸送体 xCT の機能障害により細胞の多くはフェロトーシスを起こすが、xCT 欠損マクロファージでは GSH 量が低下しても長期間生存が可能である。この細胞生存に働くタンパク質を同定するために、xCT 欠損と野生型マクロファージのプロテオミクス解析を行い、xCT 欠損細胞では Cys-Gly ジペプチドを特異的に切断する Carnosine dipeptidase II (CNDP2) が高発現していることを見出した。CNDP2 活性の高い培養細胞は GSH 分解で生じた Cys-Gly ジペプチドから Cys を切断し、GSH の再合成に利用するため細胞生存に有利となることを明らかにした。また個体における役割を調べるためにゲノム編集による CNDP2 ノックアウト (KO) マウスを作出し、薬剤性腎障害が悪化することを示した[Kobayashi et al, Free Radic Biol Med, 2021]。

悪性度の高いがん細胞では CNDP2 の発現が高く、また CNDP2 の遺伝子異常が糖尿病性腎症に関係するとの報告があるため、癌ならびに糖尿病と GSH 代謝ならびにフェロトーシスとの関連についても検討を進めている。これまでに、腎癌の人では CNDP2 の発現が有意に増加していることを見いだしている。また、CNDP2 はアミノ酸に乳酸を付加する活性を有することが報告されており、一部の婦人科癌患者の血液サンプル中に乳酸化アミノ酸を検出し、腫瘍マーカーとして利用できないか検討を行っている。