



PRESS RELEASE (2025/02/18)

## 4-オクチルイタコン酸ががん細胞の抗酸化機構を破綻させるメカニズムを 解明！

～新規がん治療薬としての可能性に期待～

### ポイント

- ① がんの薬物治療では、正常細胞には影響せず、がん細胞だけに特異的に効果を発揮する抗がん治療薬が理想的と考えられており、正常細胞とがん細胞の性質の違いに着目した薬物の開発が期待されています。
- ② 本研究では、正常細胞に比べてがん細胞で亢進している抗酸化システムに着目し、その機能を破綻させることで、がん細胞を特異的に増殖抑制効果を発揮する薬物として、4-オクチルイタコン酸を初めて同定しました。
- ③ 今後は、4-オクチルイタコン酸を含む各種イタコン酸誘導体を用いて、新規がん治療薬が開発されることが期待されます。

### 概要

がん細胞は、強い抗酸化システム（有害な活性酸素種などから自らを守る仕組み）をもち、抗がん剤などのストレスに抵抗性を示すことが知られています。

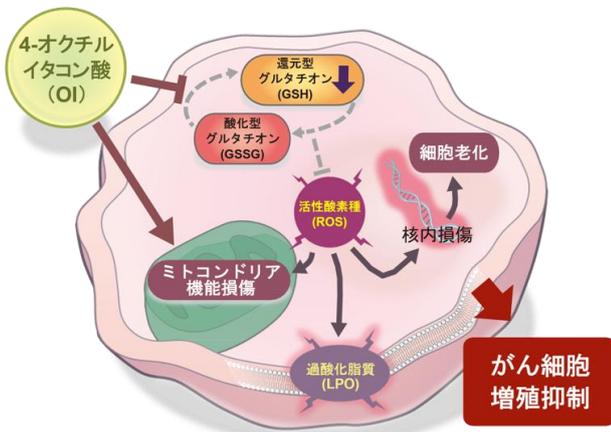
九州大学大学院歯学研究院 OBT 研究センターの安河内友世准教授と佐伯彩華氏（博士課程4年、学術振興会特別研究員 DC2）ならびに福岡歯科大学生体構造学講座の林慶和講師は、自見英治郎教授（九州大学）や平田雅人客員教授（福岡歯科大学）、吉本尚平講師（福岡歯科大学）らの協力を得て、4-オクチルイタコン酸（OI）が皮膚がんの1つである悪性黒色腫の抗酸化作用を破綻させ、細胞老化を誘導することで抗腫瘍効果を発揮することを初めて明らかにしました。

イタコン酸（IA）はエネルギー産生経路として極めて重要な『クエン酸回路（※1）』の中間代謝物である cis-アコニット酸からつくられる物質で、2011年に哺乳類細胞でも作られることが報告されて以降、注目を集めている物質です。近年、多くの実験研究で IA 誘導体としてオクチル基を付加させた 4-オクチルイタコン酸（OI）が用いられていますが、IA と OI ではその生理活性が異なることが指摘されています。

本研究では、悪性黒色腫細胞に OI を添加したところ、抗酸化物質として知られる還元型グルタチオン（GSH）（※2）の量が減少していることが分かりました。また、それに伴い、がん細胞内に活性酸素種（ROS）が蓄積して DNA 損傷や細胞老化を引き起こし、最終的には OI が顕著な細胞増殖抑制を發揮することが確認されました。なお、この抗腫瘍作用は、IA には認められず、OI 特有の作用でした。実際に腫瘍を移植したマウスに OI を投与すると、対照群に比べ腫瘍の体積、重量ともに減少を認めましたが、正常組織にはほとんど影響がありませんでした。

今回の研究で、OI が、がん細胞特有の抗酸化機構を破綻させ、その結果として顕著な細胞増殖抑制作用を發揮することを科学的に証明しました。

本研究成果は 2025 年 2 月 7 日に国際専門誌「Antioxidants & Redox Signaling」でオンライン公開されました。



©MEDICAL FIG.

#### 研究者からひとこと：

OI が、正常な組織や細胞にほとんど影響を与えず、がん細胞に特徴的な抗酸化システムを破綻させ、細胞老化を導きました。今後、OI を標的とした、がんの治療薬の開発につながることが期待されます。

【参考図】 OI は悪性黒色腫細胞内の GSH を減少させ、細胞内における ROS の蓄積を誘導する。その結果、ミトコンドリアの機能損傷、過酸化脂質の蓄積、核内損傷、細胞老化などを引き起こし、OI ががん細胞の増殖を顕著に抑制することが明らかとなった。

#### 【研究の背景と経緯】

イタコン酸 (IA) は、クエン酸回路において、アコニット酸脱炭酸酵素 (Aconitate decarboxylase 1: ACOD1) を介して cis-アコニット酸から合成される物質です。近年、IA がクエン酸回路の中間代謝物として、炎症を制御していることが報告されたことを契機に IA が注目されています。これまでのほとんどの報告で、4-オクチルイタコン酸 (OI) などの IA 誘導体が IA として用いられてきました。しかし、IA と IA 誘導体の生理活性の違いについては、ほとんど議論が行われていませんでした。そこで本研究では、炎症との関連が深い疾患の1つである“がん”をターゲットとして、がんの増殖における IA と IA 誘導体の直接的影響の違いについて解析を行いました。

#### 【研究の内容と成果】

悪性黒色腫細胞に対して、OI は強力な増殖抑制作用を示しました。OI によって、抗酸化物質として知られるグルタチオンの代謝関連遺伝子群に発現変動が認められ、細胞内還元型グルタチオン (GSH) 濃度が低下することが確認されました。それに伴い、OI 添加により、細胞内活性酸素種 (ROS) の蓄積や細胞膜における過酸化脂質の増大、核内損傷、細胞老化、ミトコンドリア機能異常などが誘導され、OI ががん細胞を細胞老化に誘導することで、細胞増殖抑制効果を発揮していることがわかりました。なお、この抗腫瘍作用は、IA には全く認められず、OI 特有の作用であることがわかりました。実際に腫瘍を移植したマウスに OI を投与すると、対照群に比べ腫瘍の体積、重量ともに減少を認めましたが、正常細胞や正常組織にはほとんど影響がありませんでした。

#### 【今後の展開】

本研究により、OI ががん細胞特有の抗酸化機構を破綻させることで強力な抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなりました。今後、OI を標的とした新規がん治療薬の開発につながることが期待されます。

#### 【用語解説】

(※1) クエン酸回路

1937年にクレブス博士によって発見されたエネルギー産生経路であり、オキサロ酢酸とアセチル CoA

が反応することでクエン酸がつくられる。クエン酸はその後、一連の化学反応を通じて段階的に酸化されていくが、最終的には最初にクエン酸を生成したオキサロ酢酸になることで、大量のエネルギー (ATP) 生成することができる。

#### (※2) グルタチオン

抗酸化物質の1つとして知られており、グルタミン酸、システイン、グリシンから構成されるトリペプチドである。還元型グルタチオン、酸化型グルタチオンの形態として存在し（通常はほとんどが還元型グルタチオンとして存在する）、グルタチオン自身の酸化還元反応を通じて抗酸化機能を発揮する。

#### 【謝辞】

本研究は、JSPS 科学研究費補助金 (JP23K09133、JP23K09161、JP22K17003、JP22K10173、JP22K09914、JP22KK0263、JP20K18490、JP20H03854)、次世代研究者挑戦的研究プログラム (SPRING JPMJSP2136)、一般財団法人貝原守一医学振興財団、公益財団法人新日本先進医療研究財団、公益財団法人中富健康科学振興財団、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団、公益財団法人ふくおか公衆衛生推進機構、公益財団法人アステラス病態代謝研究会および九州大学 OBT 研究センタープロジェクト経費の支援を受けて行われました。

#### 【論文情報】

掲載誌：Antioxidants & Redox Signaling

タイトル：4-Octyl itaconate attenuates cell proliferation by cellular senescence via glutathione metabolism disorders and mitochondrial dysfunction in melanoma

著者名：Hayashi Y, Saeki A, Yoshimoto S, Yano E, Yasukochi A, Kimura S, Utsunomiya T, Minami K, Aso Y, Hatakeyama Y, Lo YC, Hirata M, Jimi E, Kawakubo-Yasukochi T.

D O I : 10.1089/ars.2024.0629

#### 【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院歯学研究院 OBT 研究センター 准教授 安河内 友世

TEL : 092-642-6343

Mail : tomoyo@dent.kyushu-u.ac.jp

福岡歯科大学学生体構造学講座機能構造学分野 講師 林 慶和

TEL : 092-801-0425

Mail : hayashi@fdcnet.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

福岡歯科大学 企画課企画広報係

TEL: 092-801-0420 FAX: 092-801-3678

Mail: kouhou@fdcnet.ac.jp

**Kyushu**  
**University** **VISION 2030**  
総合知で社会変革を牽引する大学へ