

2021年3月30日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学加齢医学研究所

まるでドミノ!? 細胞死が連鎖して広がっていく - 鉄依存性細胞死(フェロトーシス)の拡散現象を発見 -

【研究のポイント】

- 鉄依存性細胞死(フェロトーシス)^{注1}が脂質過酸化反応^{注2}とともに、フェロトーシス細胞から周囲の細胞に伝播することを発見した。
- このフェロトーシス拡散現象はフェロトーシス関連疾患^{注3}の病態形成に関わると考えられ、新たな治療の標的となり得る。
- このフェロトーシス拡散現象は、フェロトーシスを利用した新規の「がん治療」にも応用し得る。

【研究概要】

フェロトーシスは近年報告された鉄依存性の細胞死であり、心筋梗塞、脳卒中などの虚血性疾患^{注4}やALS(筋萎縮性側索硬化症)^{注5}などの神経変性疾患で観察されます。さらに、フェロトーシスはがん細胞の除去機構として働くことが分かっており、新たな「がん治療」戦略の鍵として注目されています。

東北大学大学院医学系研究科生物化学分野の西澤弘成(にしざわ ひろなり)博士、五十嵐和彦(いがらし かずひこ)教授らの研究グループは、加齢医学研究所の田中耕三教授らとの共同研究により、フェロトーシス細胞から周囲の細胞へ脂質過酸化反応が伝播し、フェロトーシスが連鎖していくことを発見しました。フェロトーシス細胞の培養液の健常細胞への添加や、フェロトーシス細胞との共培養によってフェロトーシスの拡散が容易に起こることも明らかとなりました。生体内でも同様の現象が起きていると推測され、疾患によっては、フェロトーシスの拡散現象によって説明できます。今後、虚血性疾患や神経変性疾患の新たな治療戦略の開発につながることを期待されます。また、フェロトーシスの拡散現象を利用することでより効果的な「がん治療」を創出することができると考えられます。

本研究の成果は、2021年3月29日に学術誌 *Cell Death & Disease* にて発表されました。

【研究内容】

フェロトーシスはアポトーシス^{注6}とは異なる新規の制御性細胞死として、2012年に報告されました。フェロトーシスでは細胞内の鉄イオン (Fe^{2+}) を触媒として、細胞膜を構成するリン脂質の過酸化反応が起こり、脂質ヒドロキシラジカル^{注7}が蓄積することで細胞が死に至ります。鉄に依存した細胞死であることがフェロトーシスのユニークな特徴です。フェロトーシスが注目されている理由として、心筋梗塞、脳卒中などの虚血性疾患や難病であるALSなどの神経変性疾患の病態の原因になることが分かっていること、がん細胞の除去機構として新たな「がん治療」戦略への応用が期待されていることがあります。近年の研究で、死細胞は単に死んで除去されるだけの存在ではなく、様々な物質を分泌して情報発信体として働くことが分かってきました。この死細胞からの分泌物が周囲の細胞の増殖や創傷治癒、炎症など生体内で重要な役割を果たすことも分かりつつあります。ただし、こうした研究は、今までアポトーシスを中心に行われており、フェロトーシス細胞も分泌物によって周囲の細胞へシグナルを発していることが予想されていましたが、その詳細はほとんど分かっていませんでした。

東北大学大学院医学系研究科生物化学分野の西澤弘成（にしざわ ひろなり）博士、五十嵐和彦（いがらし かずひこ）教授、東北大学加齢医学研究所分子腫瘍学研究分野の田中耕三（たなか こうぞう）教授、陳冠（ちん かん）大学院生らの研究グループは、フェロトーシスが細胞膜の構成成分であるリン脂質の過酸化反応の伝播にともなって周囲の細胞へ連鎖し、フェロトーシスによる細胞死が拡散していくことを示しました（図1）。

本研究では、薬剤でフェロトーシスを誘導した細胞の培養液から薬剤を取り除き、その培養液を別の細胞へ投与すると薬剤に暴露されていないはずのそれらの細胞でも細胞死が起きることを示しました。この培養液による細胞死は、脂質過酸化を抑えるビタミンEのほか、フェロトーシスの特異的な阻害剤であるフェロスタチン-1によっても阻害されることからフェロトーシスだと考えられます。また、培養液を添加しただけでなく、フェロトーシスを誘導した細胞と別の細胞と一緒に培養することによってもフェロトーシスが伝播することも示すことができました（図2）。これらの実験によって、細胞から細胞へフェロトーシスが連鎖して広がっていくことが明らかになりました（図1、2）。

結論:本研究によって、フェロトーシス細胞からの脂質過酸化反応の伝播を介してフェロトーシスが周囲に拡散していくことが解明されました。この拡散現象は培養液の移乗や共培養で容易に惹起されることから、虚血性疾患や神経変性疾患の病変部においても起こっていることが考えられます。フェロトーシスの抑制に加えて、この拡散現象を抑えることによって、これらの疾患へのより効果的な治療法を開発できる可能性があります。

また、新規のがん治療手段としての応用が期待されているフェロトーシスですが、この拡散現象を利用することによってより強力な「がん治療法」の創出につながることを期待されます。

支援:本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（研究代表者：西澤 弘成、松本光代、五十嵐和彦）、東北大学大学院医学系研究科若手共同研究奨励研究費（研究代表者：西澤 弘成）、長陵医学振興会研究助成金（研究代表者：西澤 弘成）、武田科学振興財団医学系研究助成金（研究代表者：西澤 弘成）などの支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 鉄依存性細胞死（フェロトーシス）：2012年に Dixon らによって新しく報告された細胞死機構。細胞内自由鉄（ Fe^{2+} ）を触媒として細胞膜リン脂質の過酸化反応が連鎖し脂質ヒドロキシラジカルが蓄積することで細胞が死に至ると考えられている。自由鉄を除去する鉄キレート剤の投与によって抑制される。
- 注2. 脂質過酸化反応：細胞膜やオルガネラ膜を構成するリン脂質が酸化されて、過酸化脂質や脂質ヒドロキシラジカルが蓄積する反応。細胞内自由鉄（ Fe^{2+} ）によって触媒され、フェロトーシスの原因となる。
- 注3. フェロトーシス関連疾患：様々な疾患において、フェロトーシスが関与することが報告されている。もっとも報告の多いものは、心臓や腎臓の虚血再灌流障害や脳卒中などの虚血性疾患と ALS、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病などの神経変性疾患である。ただし、その他にも、脂肪性肝炎や慢性閉塞性肺疾患など、非常に多様な疾患の病態にフェロトーシスが関わるということが報告されている。さらには、フェロトーシスを抑制することでこれらの疾患の病態が改善したという報告も多数ある。
- 注4. 虚血性疾患：動脈閉塞などの原因で末梢組織への血流が不足し、発症する病態。代表的なものとして、狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患や脳梗塞がある。
- 注5. ALS（筋萎縮性側索硬化症）：運動ニューロンが傷害されることで重篤な筋萎縮と筋力低下が起こる難病。病因の詳細は未だ不明であるが、フェロトーシスが病態に関わるという報告が多数ある。
- 注6. アポトーシス：もっとも代表的なプログラム細胞死（制御された細胞死）であり、カスパーゼ3という酵素に依存する。以前は、プログラム細胞死は全てアポトーシスだと考えられていたが、フェロトーシスを含む別の機序のプログラム細胞死が近年次々と報告され、アポトーシスはプログラム細胞死の一型式と考えられるようになった。
- 注7. 脂質ヒドロキシラジカル：細胞内フリーラジカル的一种であり、フェロトーシスにおける脂質過酸化反応の結果、蓄積する。フェロトーシスでは脂質ヒドロキシラジカルの蓄積から細胞が死に至ると考えられているが、その詳細な機序は現時点では不明である。

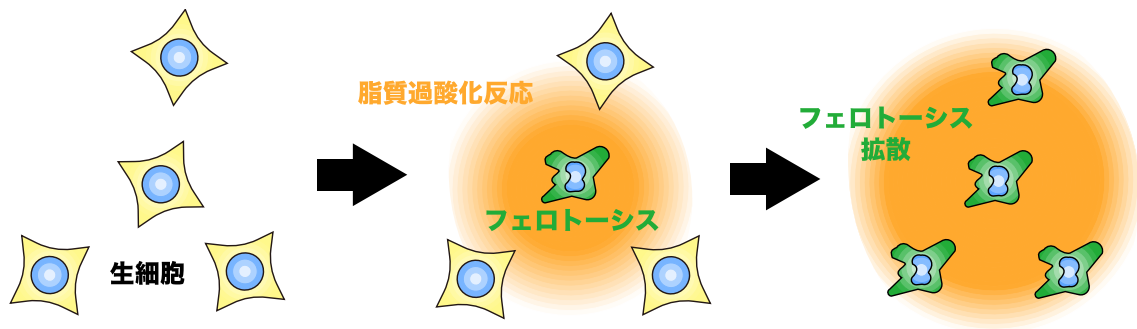


図 1. フェロトーシス拡散現象

フェロトーシス細胞から周囲の細胞へ脂質過酸化反応が広がることによって、フェロトーシスが周囲に連鎖していく。

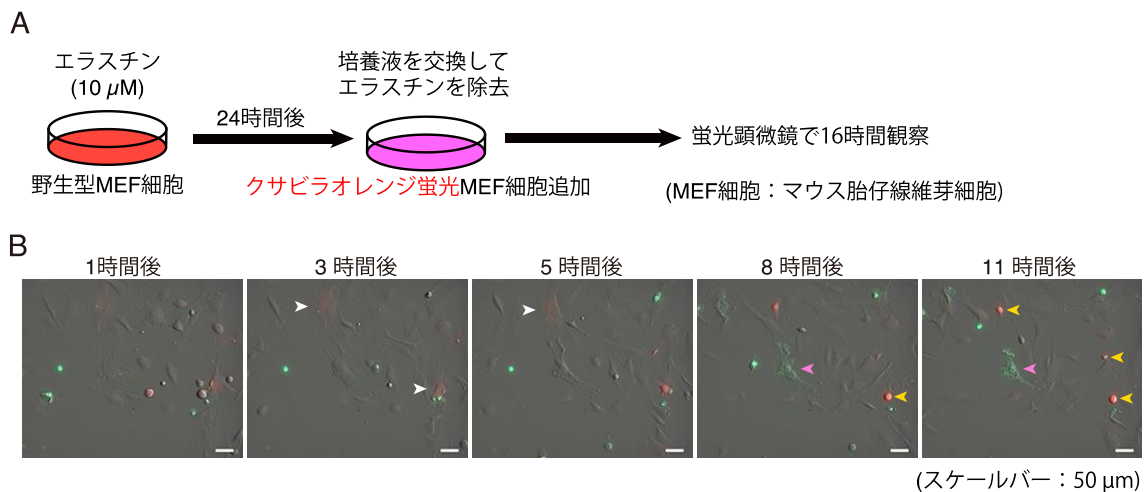


図 2. フェロトーシス細胞との共培養による細胞死の伝播

(A) 実験モデル図。野生型マウス線維芽細胞 (MEF 細胞) をフェロトーシス誘導剤であるエラスチンに 24 時間さらしてフェロトーシスを誘導した。培養液を交換してエラスチンを取り除き、そこにクサビラオレンジ (蛍光タンパク) で赤色に標識した MEF 細胞を追加し、16 時間蛍光顕微鏡で観察した。

(B) 死細胞は、細胞死マーカーである AnnexinV を緑色蛍光で染めて検出した。写真の中心部で野生型 MEF 細胞がフェロトーシスを起こし、緑色に染まっていく (ピンク矢頭)。クサビラオレンジ MEF 細胞も最初は生きているが (白矢頭)、フェロトーシスした野生型 MEF 細胞の周囲で細胞死を起こし、丸くなっていく (黄矢頭) ことが分かる。フェロトーシスが野生型 MEF 細胞からクサビラオレンジ蛍光 MEF 細胞に伝播したと考えられる。

【論文情報】

Title: Lipid peroxidation and the subsequent cell death transmitting from ferroptotic cells to neighboring cells

Authors: Hironari Nishizawa, Mitsuyo Matsumoto, Guan Chen, Yusho Ishii, Keisuke Tada, Masafumi Onodera, Hiroki Kato, Akihiko Muto, Kozo Tanaka and Kazuhiko Igarashi

タイトル：「フェロトーシス細胞からの脂質過酸化反応の伝播により、細胞死が周囲の細胞に連鎖する」

著者：西澤弘成、松本光代、陳冠、石井悠翔、多田圭佑、小野寺雅史、加藤浩貴、武藤哲彦、田中耕三、五十嵐和彦

掲載誌：Cell Death & Disease

DOI: 10.1038/s41419-021-03613-y

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科生物化学分野

教授 五十嵐 和彦(いがらし かずひこ)

電話番号:022-717-7596

Eメール:igarashi@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号:022-717-7149

FAX 番号:022-717-8931

Eメール:press@pr.med.tohoku.ac.jp