



2023年5月9日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

遺伝子一つを再発現しただけで細胞死が起きた！ - 転写因子 BACH1 の再発現によるフェロトーシスモデル細胞が完成 -

【発表のポイント】

- 転写因子^{注1}BACH1^{注2}を欠損した線維芽細胞^{注3}で、BACH1を再発現させると、フェロトーシス^{注4}という細胞死が起きることを発見しました。
- このフェロトーシスが周囲の細胞へ伝播することを確認しました。
- 将来、「この線維芽細胞を腫瘍内に入れて、そこでフェロトーシスを誘導することで、がんを縮小させる」細胞療法^{注5}の実現が期待されます。

【概要】

フェロトーシスは、2012年に報告された鉄依存性の細胞死で、生体内でがん細胞の除去機構として働くことが分かっています。「がん組織でフェロトーシスを誘導することで、がんを縮小させる」という、新たながん治療戦略が期待されています。

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（たなか こうぞう）教授らとの共同研究により、線維芽細胞で転写因子 BACH1 を再発現させると、薬剤を使わなくてもフェロトーシスが誘導できることを発見しました。これは過去に報告のない、新たなフェロトーシスモデル細胞です。さらにフェロトーシスが分泌物質を介して、このモデル細胞から周囲の細胞へ伝播、拡散していくことも突き止めました。

「腫瘍内にこのモデル細胞を埋め込むことで、がん組織にフェロトーシスを拡散させ、がんを縮小させる」という細胞療法に発展することが期待されます。

本研究の成果は、2023年4月24日に日本生化学会英文誌 The Journal of Biochemistry にて発表されました。

【詳細な説明】

研究の背景

東北大学大学院医学系研究科生物化学分野の西澤弘成博士、五十嵐和彦教授の研究チームは、転写因子 BACH1 とフェロトーシスの関係について研究を行っており、2020 年に「BACH1 が、フェロトーシスに対する防御遺伝子の転写を抑制し、フェロトーシスを促進する」ことを報告しました（参考文献 1）。

ただし、このときは、あくまで薬剤で誘導されるフェロトーシスを BACH1 が促進することの報告にとどまっており、将来、フェロトーシスを利用した抗がん治療につなげるため、BACH1 の発現調節だけで薬剤を使わずにフェロトーシスを引き起こすことができないか調べる必要があると考えていました。

今回の取り組み

研究チームは、BACH1 を欠損したマウスの不死化胎仔線維芽細胞^{注6}にレンチウイルスベクター^{注7}を用いて、BACH1 遺伝子を組み込み、BACH1 を再発現させることに成功しました。

この BACH1 を再発現した線維芽細胞は、還元剤である 2-メルカプトエタノール^{注8}を含まない培養液中では、10~30 時間ほどかけて、細胞死を起こして死滅することが分かりました（図 1）（一般のマウス不死化胎仔線維芽細胞は、2-メルカプトエタノールを含まない培養液中でも細胞死は起こしません）。この細胞死はフェロトーシスの特異的な阻害剤で抑制されることから、フェロトーシスだと考えられました。これは今までに報告のない新たなフェロトーシスの誘導モデルです。

さらに加齢医学研究所の田中耕三教授らとの共同研究によって、フェロトーシスがこのモデル細胞から周囲の細胞へ、何らかの介在物質を介して伝播、拡散することも突き止めました。

今後の展開

研究チームは将来、このフェロトーシスモデル細胞とフェロトーシスの拡散現象を利用した、抗がん治療としての細胞療法の創出を目標としております。具体的には、「腫瘍内にこのモデル細胞を埋め込んで、がん組織にフェロトーシスを拡散させて、がんを縮小させる」ことを目指します。実用性を高めるために、この細胞でフェロトーシスをより効率的に起こすための工夫や、線維芽細胞だけでなく他の細胞での同様のシステムの構築に取り組んでいます。

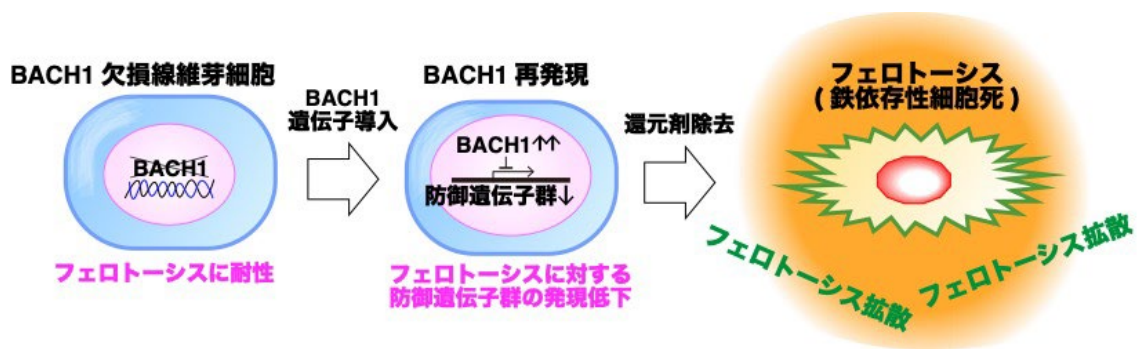


図 1. BACH1 再発現によるフェロトーシスモデル

BACH1 欠損線維芽細胞に、BACH1 遺伝子を導入して BACH1 を再発現させると、還元剤除去をきっかけに細胞が自動的にフェロトーシスを起こして、死滅する。

【謝辞】

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 (JP23K14556, JP20K16296, JP19K23738)、松本光代 (JP22H02895, 19K07680)、五十嵐和彦 (JP22H00443, JP20KK0176, JP18H04021))、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）、良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）、孫正義財団助成金(研究代表者：山中美慧)、三菱財団助成金(研究代表者：五十嵐和彦)の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 転写因子：遺伝子の発現を調節するタンパク質。転写を活性化すると抑制するものがあります。
- 注2. BACH1：ヘムや酸化ストレスに応答する転写抑制因子として、酸化ストレス下での細胞の反応に重要な役割を持つことが以前から知られています。2020年に、本研究チームは「BACH1がフェロトーシスの強力な促進因子である」ことを報告しました。
- 注3. 線維芽細胞：体内の各所に存在し、コラーゲンなどの間質成分を作り出すことで臓器のメンテナンスをしていると考えられています。後述の、マウス胎仔線維芽細胞を含め、線維芽細胞は増殖力が高く、細胞生物学、分子生物学実験でも頻繁に使用されます。
- 注4. 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ます。自由鉄を除去する鉄キレート剤の投与によって抑制

されます。

- 注5. 細胞療法：細胞を体内に入れることで特定の疾患を治療する方法。現在、実用化されているものとしては、移植片対宿主病に対して、間葉系の幹細胞を投与するテムセル®（JCR ファーマ）などがあります。
- 注6. 不死化マウス胎仔線維芽細胞：マウス胎仔から採取した線維芽細胞は多くの細胞生物学、分子生物学実験で使用されます。そのマウス胎仔線維芽細胞を、継代を繰り返すことで無限分裂能を獲得させ不死化したものです。
- 注7. レンチウイルスベクター：レンチウイルスはレトロウイルス科に属するRNA ウィルスで、逆転写酵素により、自身のウィルス RNA から DNA を合成して宿主のゲノム DNA に組み込む性質があります。レンチウイルスベクターはこの性質を利用して、さまざまな遺伝子を実験細胞に導入することができ、分子生物学実験で盛んに使用されます。
- 注8. 2-メルカプトエタノール：構造式 $\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ で表される化合物で、還元剤として働きます。2-メルカプトエタノールを含む培養液で、培養細胞の増殖が活性化することが古くから知られており、多くの初代培養細胞の培養時に用いられます。フェロトーシスの抑制剤としても働くことが分かっています。

【参考文献】

1. Nishizawa H., et al. J Biol Chem 2020. DOI: 10.1074/jbc.RA119.009548

【論文情報】

タイトル：Ferroptosis model system by the re-expression of BACH1

著者：Riko Irikura, Hironari Nishizawa*, Kazuma Nakajima, Mie Yamanaka, Guan Chen, Kozo Tanaka, Masafumi Onodera, Mitsuyo Matsumoto, and Kazuhiko Igarashi*

*責任著者：東北大学大学院医学系研究科 生物化学分野 学術研究員 西澤 弘成
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

掲載誌：The Journal of Biochemistry

DOI: 10.1093/jb/mvad036

URL: <https://doi.org/10.1093/jb/mvad036>

【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

学術研究員 西澤 弘成

TEL: 022-717-7596

E-mail: hnishizawa@med.tohoku.ac.jp

東北大学加齢医学研究所分子腫瘍学研究分野

教授 田中 耕三

TEL: 022-717-8491

E-mail: kozo.tanaka.d2@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL : 022-717-7891

E-mail : press@pr.med.tohoku.ac.jp