

2023年3月10日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

過酸化脂質の蓄積が細胞死を起こす仕組みを新たに解明 神経変性疾患や虚血性疾患など多様な疾患の発症機構解明に繋がる発見

【発表のポイント】

- 細胞膜^(注1)に存在するメカノセンサー分子^(注2)Piezo1^(注3)・TRP チャンネル^(注4)を、分子によって制御される細胞死^(注5)の1つフェロトーシス^(注6)の新規実行因子として発見しました。
- Piezo1・TRP チャンネル分子は、過酸化脂質^(注7)の蓄積に伴って開口し、カリウム・ナトリウムイオンの流出入により、フェロトーシスを促進することを解明しました。
- フェロトーシスによる細胞の壊死^(注8)・炎症が関与する神経変性疾患等の様々な疾患発症機構の解明および新規創薬に繋がることが期待されます。

【概要】

フェロトーシスは分子によって制御される細胞死の1つで、過酸化脂質の蓄積に伴って炎症誘導性の壊死が引き起こされます。神経変性疾患や虚血性疾患などの様々な病態の発症・増悪に関与することが知られていますが、どのような仕組みで脂質過酸化が壊死を引き起こすのかは、謎に包まれています。

東北大学大学院薬学研究科の平田祐介助教、斎藤芳郎教授、松沢厚教授らの研究グループは、カナダ・トロント大学生化学部門との国際共同研究により、細胞膜上に存在するメカノセンサー分子 Piezo1 や TRP チャンネルがフェロトーシスの新規実行因子であることを発見しました。これらのチャンネル分子は、これまで実体が不明であった過酸化脂質の新たな標的であると考えられ、過酸化脂質の蓄積をメカニカルストレス^(注9)として感知して開口し、カリウムイオンの細胞外流出、ナトリウムイオンの細胞内流入を引き起こすことで、フェロトーシスを促進します。本研究は、フェロトーシスの分子機構の全容解明の足掛かりとなる重要な基礎的知見として、関連疾患の発症機構の解明および新規創薬に貢献することが期待されます。

本研究の成果は、3月9日午前11時（米国東部標準時間）に米国科学雑誌 Current Biology に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

古くから、細胞の壊死は、物理化学的な障害に応じて受動的に起きると考えられてきました。しかし近年、特定の刺激に応じて、細胞の壊死を自発的に引き起こすためのシステム（分子によって制御される細胞死）の存在が次々と明らかになり、着目されています。フェロトーシスは、その中でも最も新しく発見された制御性細胞死で、鉄依存的に産生される過酸化脂質の蓄積に伴って、炎症誘導性の壊死が惹起されます。本細胞死は、神経変性疾患や虚血性疾患をはじめとした様々な病態の発症・増悪に寄与することが報告されており、新規創薬ターゲットとして非常に着目されています。しかしながら過酸化脂質の標的分子は不明であり、脂質過酸化によって、どのような機構で壊死を引き起こされるのか、そのメカニズムは全く不明のままでした。

研究の概要

平田祐介助教、斎藤芳郎教授、松沢厚教授らの研究グループは、フェロトーシスの誘導機構の解明を目指し、カナダ・トロントの Sergio Grinstein 教授、Spencer A. Freeman 助教らの研究グループと国際共同研究を行いました。

脂質過酸化が細胞内のどこで起きているか調べるため、フェロトーシス誘導剤 RSL3^(注10)等を細胞に処置し、脂質過酸化を特異的に検出可能な蛍光プローブを利用してイメージング解析を行なったところ、特に細胞膜で顕著な脂質過酸化が認められました。この時、細胞が膨張し、細胞膜の張力が増加していることを見出したことから、細胞膜上に存在するメカノセンサー分子である Piezo1 や TRP チャネルのフェロトーシスへの関与を想定しました。Piezo1 の遺伝子欠損^(注11)細胞および TRP チャネルの阻害剤^(注12)を用いた検討から、Piezo1 および複数の TRP チャネル分子が、実際に脂質過酸化に伴って開口し、細胞内外のイオン濃度勾配^(注13)に従って、ナトリウムイオンの流入、カリウムイオンの流出を引き起こすことや、これらの一価カチオン^(注14)の流出入がフェロトーシスの促進に重要な役割を果たしていることが分かりました。またこの時、これらのイオンの細胞内外の濃度勾配の形成・維持を主に担う分子である、細胞膜上のトランスポーター Na^+/K^+ ATPase^(注15)の活性が下がっていました。これらの結果から、過酸化脂質の蓄積時に、 Na^+/K^+ ATPase の活性低下と Piezo1・TRP チャネルの活性化が同時に起き、これらが協調して一価カチオンの流出入を引き起こすことで、フェロトーシスが誘導されること、即ち、脂質過酸化の具体的な標的分子が明らかになりました（図）。

社会的意義と今後の展望

フェロトーシスは、発見から 10 年余りが経ちましたが、過酸化脂質の直接の標的は不明であり、どのようにして過酸化脂質の蓄積が細胞死を引き起こす

のかは、未だに分かっていない重要な問いです。本研究は、フェロトーシスの実行におけるメカノセンサー分子 Piezo1・TRP チャンネルの役割を見出し、それらを介した一価カチオンの流出入の重要性を初めて示した報告として、重要な研究成果です。

フェロトーシスは、神経変性疾患をはじめとした諸疾患の病態発症・増悪に寄与することから、本研究成果が、これらの関連疾患の病態解明に寄与することが期待されます。また、がん細胞は鉄や活性酸素を多く含有することから、一般にフェロトーシス感受性が高いことが知られており、フェロトーシスは有力な新規がん治療戦略の 1 つとして高く注目されています。したがって、本研究成果は、新規がん治療への活用や応用の点からも、貢献が期待されます。

【謝辞】

本研究は、武田科学振興財団研究助成事業、文部科学省および日本学術振興会による科学研究費助成事業（JP20K07011、JP20KK0361、JP21H02620、JP21H00268）の支援を受けて行われました。

【論文情報】

掲載誌：Current Biology

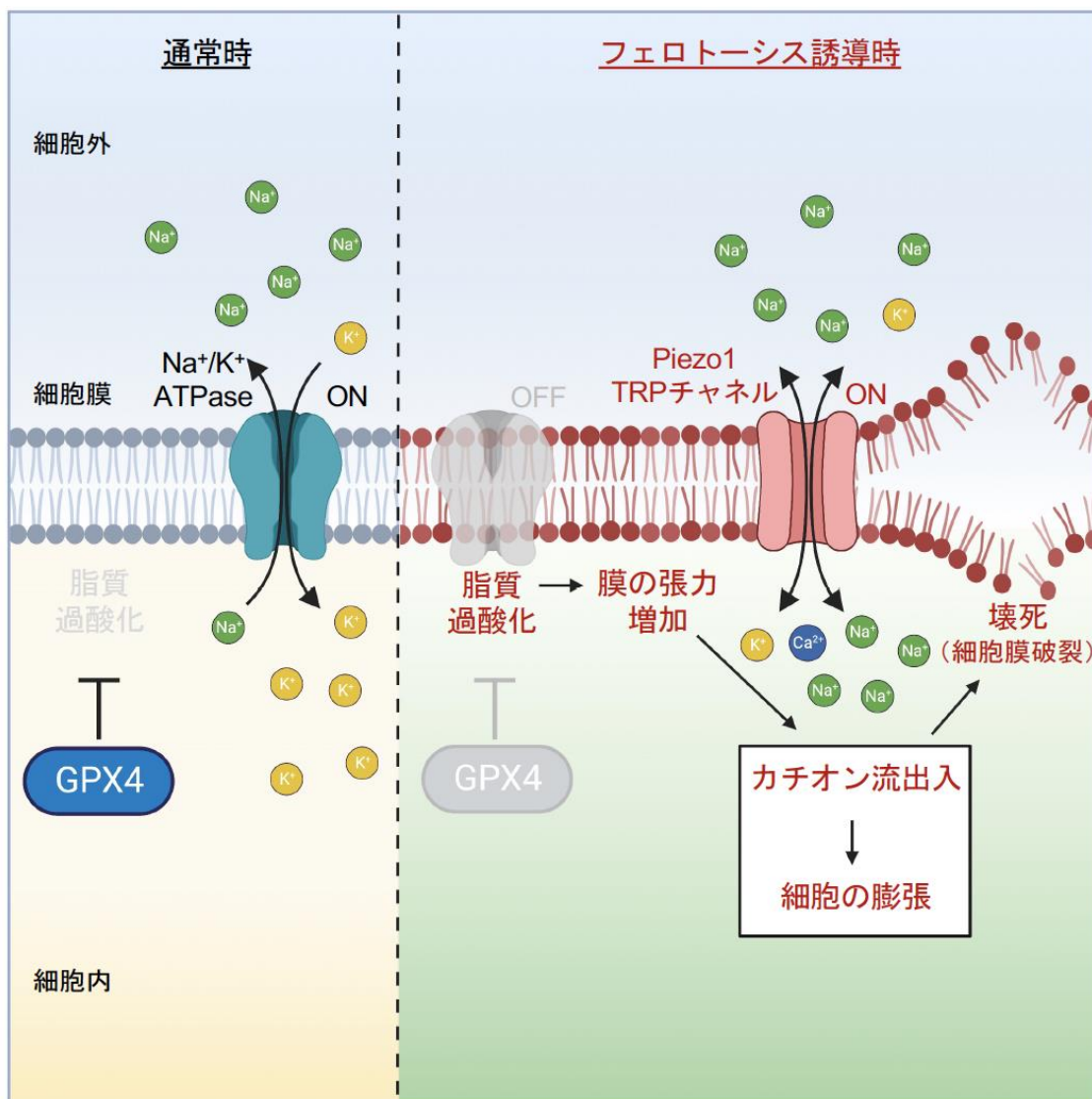
タイトル：Lipid peroxidation increases membrane tension, Piezo1 gating and cation permeability to execute ferroptosis

著者：Yusuke Hirata**, Ruiqi Cai, Allen Volchuk, Benjamin E. Steinberg, Yoshiro Saito, Atsushi Matsuzawa, Sergio Grinstein* and Spencer A. Freeman*

(*共同責任著者)

**筆頭著者：東北大学大学院薬学研究科・助教・平田祐介

DOI： <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.02.060>



図：メカノセンサー分子 Piezo1・TRP チャンネルを介した新規フェロトシス誘導機構

定常状態では、細胞は Na⁺/K⁺ ATPase の働きによってナトリウムイオンを排出し、カリウムイオンを取り込むことで、これらのカチオンの濃度勾配を形成している。また、GPX4 により過酸化脂質を消去することにより、生存が維持されている。

一方、GPX4 の活性低下に伴い過酸化脂質が蓄積すると、Na⁺/K⁺ ATPase が不活性化される一方、Piezo1・TRP チャンネルなどの細胞膜上のメカノセンサー分子がそれを感知して活性化し、イオン濃度勾配に応じてナトリウムイオンの流入、カリウムイオンが流出することで、細胞の膨張を伴ってフェロトシスが起きる。

【用語説明】

注 1 細胞膜

細胞の内外を隔てる生体膜のこと。脂質二重膜によって構成されている。

注 2 メカノセンサー分子

力学的な刺激（圧力、張力、剪断力など）を感知する分子のこと。生体内には、Piezo1 や TRP チャネル等の様々なメカノセンサー分子が存在し、外界からの力学的刺激を感知し、その種類や強度、持続時間などの情報を生物学的情報に変換することで、多彩な生命活動の制御や調節を行なっている。

注 3 Piezo1 (Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1)

メカノセンサー分子の 1 つとして有名なカチオンチャネル。細胞膜に機械的な力を感知して開口し、カルシウムイオン、カリウムイオン、ナトリウムイオンなどの様々なカチオンを、非選択的に、濃度勾配に応じて通過させることで、機械的な力の情報を生物学的情報に変換し、細胞内に伝達する。血管形成や免疫応答など、様々な生体機能の調節を担っている。2021 年には、同分子を発見し、メカノセンサーとしての役割を解明したアメリカの Ardem Patapoutian 教授らに、ノーベル医学・生理学賞が授与された。

注 4 TRP (transient receptor potential)チャネル

Piezo1 と同様にメカノセンサー分子として知られるカチオンチャネルファミリーで、約 30 種類の遺伝子が存在する。分子によって応答する刺激は異なるが、力学的な刺激だけでなく、温度、触覚、痛みなどの多様な刺激に応答して開口し、カルシウムイオン、カリウムイオン、ナトリウムイオンなどの様々なカチオンを、非選択的に、濃度勾配に応じて通過させることで、細胞内に情報を伝達する。同分子を発見し、その機能を解明したアメリカの David Julius 教授が、2021 年に Patapoutin 教授らとともに、ノーベル医学・生理学賞を受賞した。

注 5 分子によって制御される細胞死

多細胞生物において、様々な分子の制御下で引き起こされる細胞死のこと。約 50 年前に、アポトーシスと呼ばれる、自発的な非壊死性の細胞死が見つかった以降、ネクロプトーシス、ピロトーシス、フェロトーシスなどの壊死性の細胞死が次々と発見され、生体内の様々な分子によって、その ON/OFF のスイッチや、強度、持続時間などが、厳密に制御されていることが分かってきた。

注 6 フェロトーシス

2012 年に Brent R. Stockwell らによって発見された、分子によって制御される細胞死の一つ (Cell, 149(5), 1060-1072, 2012)。鉄依存的な過酸化脂質の蓄積

に伴って、最終的に、細胞膜の破裂を伴う壊死が引き起こされる。当初、Ras 変異を有するがん細胞を選択的に殺傷するための機構として発見された経緯もあり、鉄や活性酸素を特に豊富に含むがん細胞が、一般にフェロトーシスに高い感受性を示すことから、有力な新規がん治療戦略の 1 つとされ、その臨床応用が期待されている。また神経変性疾患や虚血性疾患など、非常に多くの種類の疾患の病態発症・増悪に寄与することが報告されており、関連疾患の発症機序の解明、新規治療法開発の観点からも、非常に注目されている。

注 7 過酸化脂質

脂質が過剰な酸化を受けたもの。フェロトーシスに関与する過酸化脂質は、その中でも、リン脂質中に含まれるアラキドン酸のような高度不飽和脂肪酸が過酸化されたものであると考えられている。

注 8 壊死

広義にはネクローシスと同義で使用されるが、ネクローシスは細胞内外の環境変化によって偶発的、受動的に起きる細胞死として定義されるため、細胞膜の破裂を伴わない自発的な細胞死であるアポトーシスと対極的な意味合いで使用されることが多い。今回本文で用いている壊死は、より狭義の、細胞が細胞膜の破裂を伴って死ぬことを示しており、フェロトーシスをはじめとしたいくつかの分子によって制御される細胞死では、壊死性の細胞死が起きることが知られている。

注 9 メカニカルストレス

細胞や組織が体内で受ける機械的な刺激のこと。具体的には、伸展、圧縮、ねじり、剪断、曲げなど、様々な物理的な力のことを指し、日常的な活動や運動の中で発生するこれらの力を、細胞や組織がストレスとして絶えず受けている。

注 10 RSL3

(1S,3R)-RSL3 (RAS synthetic lethality) は、Ras 変異がん細胞を選択的に殺傷可能な薬剤として見出された (Chem Biol., 15(3), 234-245, 2008)。その後、その分子標的が、過酸化脂質の消去を担う主要な酵素 GPX4 であることが判明し、RSL3 は GPX4 の活性中心に共有結合することで、その活性を阻害し、フェロトーシスを誘導することが明らかになった (Cell, 156(0), 317-331, 2014)。現在までに、最も汎用されているフェロトーシス誘導剤の 1 つである。

注 11 遺伝子欠損

ある遺伝子をコードする領域の DNA に変異または欠損が入ることで、正常な遺伝子産物（タンパク質）ができなくなり、遺伝子産物の機能が失われること。

注 12 阻害剤

酵素と結合して、その活性を阻害する薬剤のこと。

注 13 イオン濃度勾配

細胞は、 Na^+/K^+ ATPase の働きなどによって、ナトリウムイオンを常時排出する一方、カリウムイオンを取り込んでおり、細胞膜の内外でこれらのカチオンの濃度は大きく異なっている。このような細胞内外のイオン濃度の違いを、イオン濃度勾配と呼ぶ。その他にも、カルシウム (Ca^{2+}) イオンやクロライド (Cl^-) イオンなど、細胞内外で様々なイオンの濃度勾配が形成されており、細胞機能の調節に重要な役割を果たしている。

注 14 一価カチオン

電子を 1 個失って、正電荷を帯びた陽イオンの総称。

注 15 Na^+/K^+ ATPase

2 種類のサブユニットで構成される細胞膜上の膜輸送系（トランスポーター）。ATP の加水分解エネルギーを利用し、恒常的に、3 つのナトリウムイオンを細胞内から細胞外に汲み出し、2 つのカリウムイオンを細胞外から細胞内に取り込むことで、細胞内外のこれらのイオン濃度勾配を維持している。

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

教授 松沢 厚

TEL: 022-795-6829

E-mail: atsushi.matsuzawa.c6@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科・薬学部 総務係

TEL: 022-795-6801

E-mail: ph-som@grp.tohoku.ac.jp