

2025 年 8 月 22 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

肝がん細胞が「セレン代謝」を組み替えて細胞死を回避する仕組みを解明

フェロトーシス誘導治療への抵抗性獲得メカニズムに迫る

【発表のポイント】

- セレンは必須微量元素で、抗酸化作用のあるタンパク質を構成しますが、がん細胞では、この抗酸化作用が逆に生存や増殖を助けることがあります。
- 肝細胞がんでは、酸化ストレスに応答する転写因子 NRF2 により、セレンを細胞外に運ぶタンパク質セレノプロテイン P (SeP) が減少することがわかりました。
- SeP の減少により、細胞内のセレンが増え、抗酸化作用を持つタンパク質が増加し、その結果、がん細胞は酸化ストレスによる細胞死（フェロトーシス）に強くなり、治療への抵抗性を高める可能性が示されました。

【概要】

セレンは体内で活性酸素を除去する抗酸化酵素などの構成成分として重要な役割を果たす必須微量元素であり、健康維持に欠かせません。その中でも「セレノプロテイン P (SeP)」は肝臓で合成され、全身にセレンを輸送する特殊なタンパク質です。近年、肝細胞がんでは SeP 発現が低下していることが報告されていますが、その減少の理由やがん細胞の生存戦略との関連は不明でした。

東北大学大学院薬学研究科の有澤琴子助教、平沼哲太（当時学部学生）、名取萌花（当時学部学生）、斎藤芳郎教授らの研究グループは、single-cell RNA シーケンス解析と培養細胞実験により、酸化ストレス応答転写因子 NRF2 が肝がん細胞で SeP 発現を抑制することを発見しました。さらに、この SeP 減少は細胞外へのセレン分泌を抑える一方で細胞内セレン量を増加させることで、抗酸化セレンタンパク質（GPx1 や GPx4）の発現を促進してフェロトーシス（鉄依存的な細胞死）を抑制することを明らかにしました。

この成果は、がん細胞が細胞内のセレンの量を増やすことで、酸化ストレスによる細胞死を巧みに回避している仕組みを示すものです。また、がん細胞がフェロトーシス誘導治療に抵抗する新たなメカニズムを提示するとともに、SeP を介したセレン利用の制御が治療戦略の開発において重要な手がかりとなることを示しています。

本成果は、2025 年 8 月 13 日、学術誌 Redox Biology に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

肝細胞がんは世界的にみても発症頻度が高く、予後不良な悪性腫瘍のひとつです。がん細胞は酸化ストレス（活性酸素などによる細胞へのダメージ）を回避することで生き延びる能力が高まるため、治療抵抗性や再発の原因となります。その酸化ストレス防御に重要な役割を果たすのが、必須微量元素セレンを含む「抗酸化セレンタンパク質」です。

セレンは体内で酵素やタンパク質の構成成分として働きます。特にグルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）やチオレドキシン還元酵素（TrxR）などは酸化ストレスから生体を防御する重要な酵素です。セレンは食事から摂取され、血液を通じて全身に運ばれますが、その主要な輸送を担うのが肝臓で作られる「セレノプロテインP（SeP）」です。SePはセレンを10個も保持する（他のセレンタンパク質では1～2個）タンパク質で、セレンの分配に重要な役割を果たしています。

これまで、斎藤芳郎教授らは、セレノプロテインPの低下あるいは増加が、様々な疾患リスクと関連することを報告してきました。特に、セレノプロテインPの増加は、糖代謝を悪化させるため「糖尿病の悪玉」として作用することが明らかとなっています。一方、近年、肝細胞がん組織や血中でSePが低下していることが報告され、バイオマーカー（診断や予後予測の指標）としても注目されてきました。しかし、なぜがん細胞でSePが減るのか、その減少ががん細胞の生存や治療抵抗性にどう関わるのかは不明でした。本研究では、このSeP減少のメカニズムを分子レベルで解明し、その生物学的意義を明らかにすることを目指しました。

今回の取り組み

本研究では、まずデータベース上からヒト肝細胞がん組織のsingle-cell RNA シーケンス解析（1細胞ごとの遺伝子発現解析）を行い、酸化ストレス応答転写因子NRF2の活性が高いがん細胞クラスターにおいてSeP発現が低下していることを発見しました（図1参照）。NRF2は通常、酸化ストレスから細胞を守る遺伝子群を活性化しますが、がんでは過剰に働き、治療抵抗性や腫瘍進展に寄与することが知られています。

次に、培養肝がん細胞（HepG2細胞）を用い、NRF2を薬剤および遺伝子改変で活性化したところ、SeP発現が顕著に抑制され、細胞内セレン量が増加しました。この変化に伴い、セレン依存的に合成される抗酸化セレンタンパク質GPx1やGPx4の発現がタンパク質レベルで維持されました（図2参照）。NRF2がSePを減少させること自体は、有澤助教・斎藤教授らの過去の研究で既に見出されていましたが、それが細胞内のセレン分布を変化させ、セレノプロテインの発現制御に直結していることを明らかにしたのは本研究が初めてです。

さらに、CRISPR/Cas9技術でSeP遺伝子を欠損させた細胞を作製すると、細胞内にセレンが蓄積し、GPx1やGPx4が増加しました。この細胞では、脂質過酸

化物の蓄積が抑えられ、鉄依存的な細胞死である「フェロトーシス」に対する抵抗性が高まりました。同様の傾向はマウスモデルでも確認され、SeP 遺伝子欠損マウスでは肝臓中のセレンと GPx1 が顕著に増加しました。

フェロトーシスは近年、がん細胞を死滅させる新しい治療戦略として注目されていますが、本研究は、がん細胞が SeP を抑えることで細胞内セレンを保持し、抗酸化能力を高めてこの細胞死を回避している可能性を示しました。このように、NRF2 が SeP 発現を抑制し、セレン代謝を組み替えて酸化ストレス耐性を高める一連の経路はがん治療の新しい治療標的となることが期待されます。

今後の展開

本研究は、がん細胞が自らセレンの利用方法を変えて酸化ストレス耐性を高める仕組みを解明し、SeP や NRF2 を標的とした新たな治療戦略の可能性を示しました。特に、SeP を抑制して細胞内にセレンを再配分することで、抗酸化セレンタンパク質の増加を制御できる可能性は、がん細胞を酸化ストレスに弱い状態へ導くセレン代謝改善戦略として注目されます。一方で、SeP の役割はがん種によって異なるため、SeP を標的とする治療戦略はがん種ごとの特性を考慮して設計する必要があります。本成果は、SeP を用いたがんの診断・予後予測法の開発や、予防・再発防止への応用にもつながると期待されます。

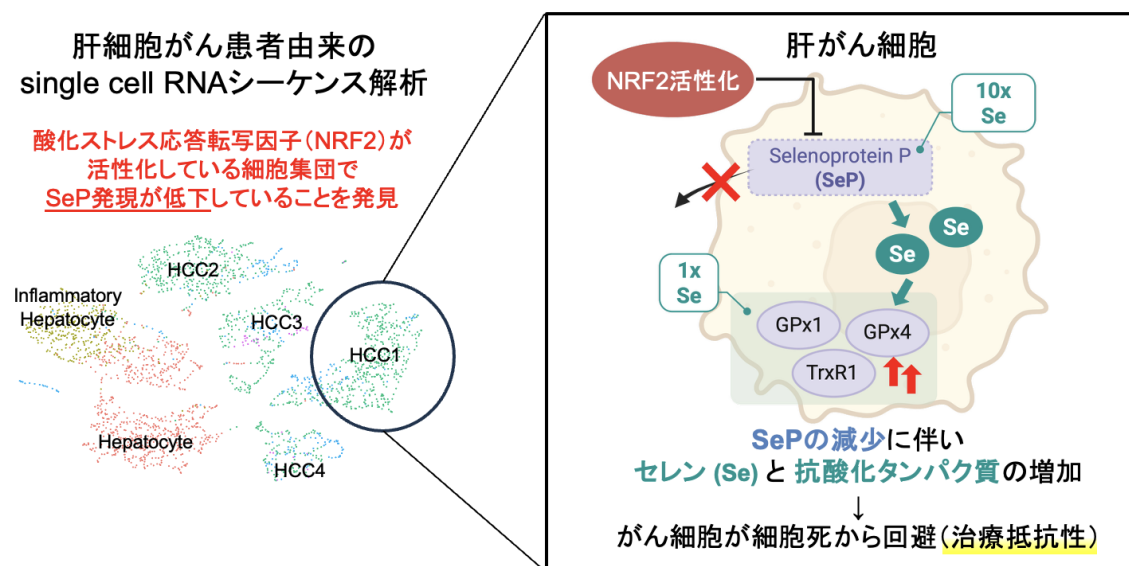


図 1. 本研究の概要

肝細胞がん患者由来の single-cell RNA シーケンス解析により、酸化ストレス応答転写因子 NRF2 が活性化した細胞集団でセレン輸送タンパク質「セノプロテイン P (SeP)」の発現が低下していることを明らかにした。SeP の減少は細胞外へのセレン分泌を抑え、細胞内にセレンを蓄積させる。その結果、GPx1・GPx4・TrxR1 といった抗

酸化セレンタンパク質が増加し、がん細胞は鉄依存的細胞死(フェロトーシス)を回避して治療抵抗性を獲得することが明らかになった。

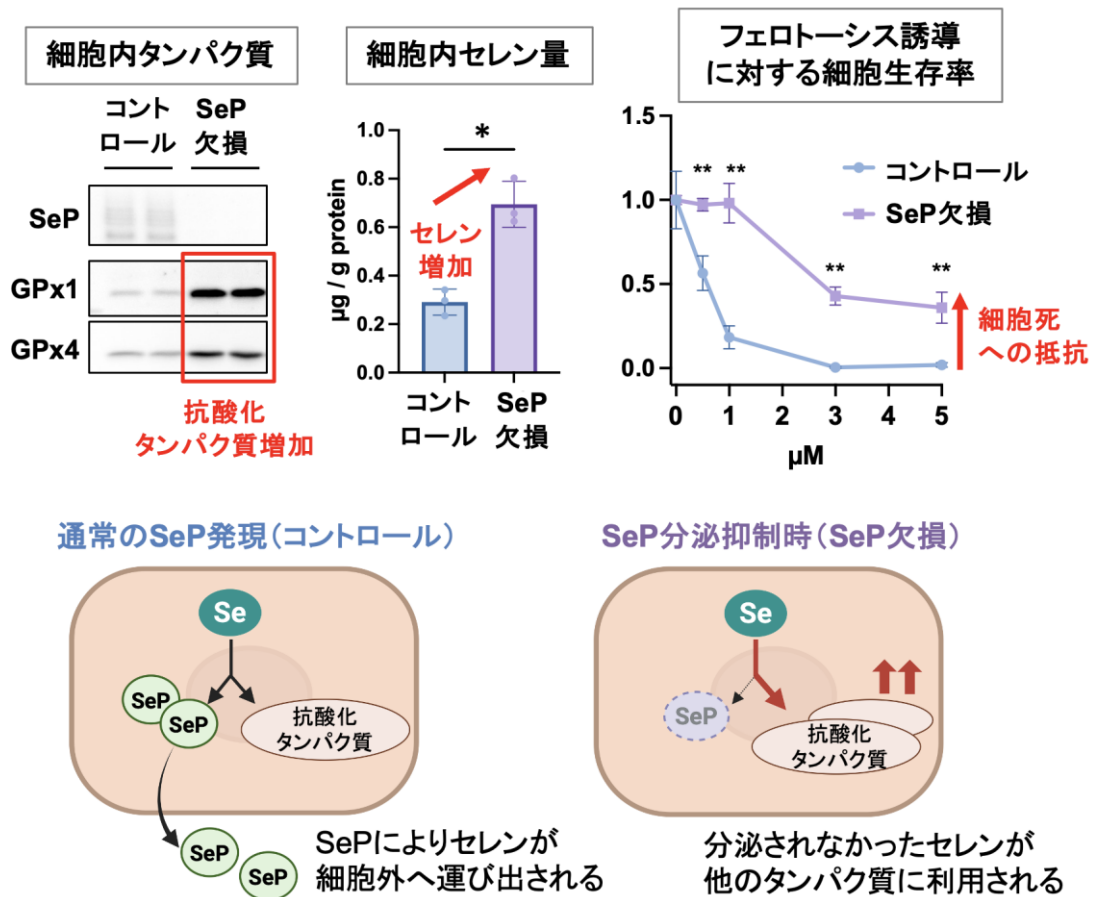


図 2. 本研究から得られた知見

肝細胞がんではセレノプロテイン P の抑制により “セレンのリモデリング” が起こり細胞死への抵抗性を持つことがわかった。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 (25292078、20H00488、20H05491、21K19321、21H05270、22H04796、24K20660) の支援を受けて実施されました。また、日本栄養・食糧学会若手研究者助成金の支援を受けました。本論文は『東北大学 2025 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け、Open Access として公開されています。

【用語説明】

注1. セレノプロテイン P (SeP) : セレンという必須微量元素を含むタンパク質で、主に肝臓で作られ、血液を通じて全身の組織へセレンを運ぶ役割を担っている。セレンは酸化酵素の材料として重要で、細胞を酸化スト

レスから防御する。SeP はそのセレン供給の中心的な存在であり、健康維持や病気の進行に深く関わっている。

注2. Single cell RNA シーケンス解析：細胞を一つずつ分離し、それぞれの細胞がどの遺伝子をどの程度使っているかを網羅的に調べる解析手法。同じ組織内でも性質の異なる細胞集団を見分けることができ、がんの多様性や病気の進行メカニズムをより詳しく理解することができる。

注3. フェロトーシス：鉄は酸素と反応して活性酸素種を生じやすく、この性質が脂質酸化を促進する。フェロトーシスは、この鉄依存的な脂質酸化の過剰進行によって細胞膜が損傷し死に至る特殊な細胞死で、アポトーシスやネクローシスとは異なる仕組みで進行する。抗酸化酵素による防御が破綻した際に発生し、近年、新たながん治療戦略として注目されている。

【論文情報】

タイトル：NRF2-dependent suppression of selenoprotein P expression promotes intracellular selenium metabolic remodeling and upregulation of antioxidant selenoproteins in hepatocellular carcinoma

*責任著者：東北大学大学院薬学研究科 教授 斎藤芳郎

掲載誌：Redox Biology

DOI：https://doi.org/10.1016/j.redox.2025.103821

URL：

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231725003349?via%3Dihub>

【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

代謝制御薬学分野

教授 斎藤芳郎

TEL:022-795-6870

Email: Yoshiro.saito.a8@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp