

PRESS RELEASE (2025/04/15)

脂質の酸化が引き起こす細胞死の発生起点を特定

—薬が効きにくいがんに対する治療法開発にも期待—

ポイント

- ① フェロトーシス（脂質酸化が引き起こす細胞死）は、がんの新たな治療標的として期待されていますが、その誘導メカニズムや発生起点の解明が望まれていました。
- ② 本研究では、リソソーム(※1)の脂質酸化を起点として、リソソーム内の鉄が細胞全体へ漏出することが、細胞死誘導に重要であることを明らかにしました。
- ③ フェロトーシス感受性が低いがん細胞に対して、リソソーム鉄漏出を促進することで細胞死を誘導できることから、低感受性を克服する治療法開発に役立つことが期待されます。

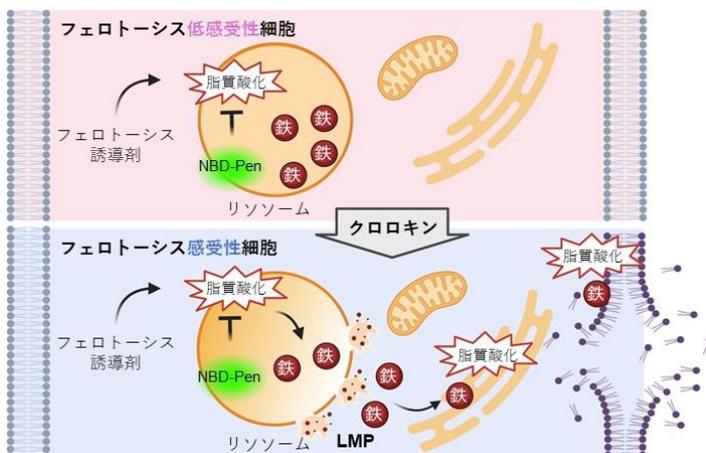
概要

鉄を介した脂質の酸化が誘導する細胞死「フェロトーシス」は、がんの新たな治療標的として期待されています。このフェロトーシスが誘導する過程において、脂質の酸化が細胞内の様々な部位で進行することが知られています。しかしながら、細胞死の誘導を担う場所がどこなのかは未だ議論が続いており、細胞死へと至るメカニズムは解っていませんでした。

九州大学大学院薬学府の斎元祐真博士後期課程学生、同薬学研究院の山田健一主幹教授らの研究グループは、昭和薬科大学の唐澤悟教授らおよび岐阜薬科大学の平山祐准教授、東京大学大学院農学生命科学研究科の内田浩二教授らの研究グループと共同で、フェロトーシスの原因となる脂質ラジカルを可視化することで、細胞内小器官リソソームが細胞死の誘導に重要な役割を担うことを見出しました。また、脂質酸化に伴いリソソーム膜が傷つき、リソソーム内の鉄が漏出することで、他の細胞内小器官へ脂質酸化が拡大することを明らかにしました。興味深いことに、フェロトーシスを起こしにくいがん細胞では、リソソームで脂質酸化は生じるものの、膜損傷には至らないことが分かりました。そこで、リソソーム膜損傷を促進する薬剤クロロキンを組み合わせると、フェロトーシス低感受性のがん細胞においてもフェロトーシスを誘導できることを、培養細胞や動物腫瘍モデルを用いて明らかにしました。

今回の発見は、脂質酸化抑制酵素を標的とする従来のアプローチとは全く異なる戦略であり、フェロトーシスを利用したがん治療法の開発に役立つことが期待されます。

本研究は、英国の国際科学誌「Nature Communications」に2025年4月15日（火）にオンライン掲載されました。



左図：本研究成果の概要

脂質酸化を検出する分子 NBD-Pen を利用することで、リソソームにおける脂質酸化が細胞死の原因であり、リソソーム内鉄の漏出が細胞死誘導に寄与することを見出しました。また、低感受性細胞に対してクロロキンを処理することで、リソソーム鉄漏出が促され、フェロトーシスを誘導可能になることを明らかにしました。(BioRender.com で作成)

【研究の背景と経緯】

フェロトーシスは鉄を介した連鎖的な脂質の酸化反応が引き起こす細胞死であり、2012年にStockwellらによって命名されました。このフェロトーシスの誘導は、がん細胞を死滅できることから、新たながん治療法として注目を集めています。一方で、一部のがん細胞はフェロトーシスを起こしにくいことから、治療の障壁となることが懸念されています。この感受性の低さを克服するためには、がん細胞種間の感受性差要因を理解することが重要であり、フェロトーシスの誘導メカニズムの解明が望まれていました。これまで、脂質酸化を制御する仕組みや細胞死の最終段階で細胞膜が壊れることが分かっていました。しかしながら、フェロトーシスの直接的な原因となる脂質酸化の発生源については、現在も議論が続いていました。特に、フェロトーシス誘導時には細胞内の様々な部位で脂質の酸化が進行しますが、どこが細胞死の誘導に重要なのかについては特定できておらず、脂質酸化発生から細胞膜損傷へと至るメカニズムは不明でした。

【研究の内容と成果】

本研究では、脂質酸化の可視化に用いられる蛍光小分子（プローブ）の特性に着目しました。もし、このプローブがフェロトーシスの原因となる脂質酸化を検出するのであれば、細胞死誘導を抑制するのではと考えました。さらにその条件下で可視化された脂質酸化の発生部位は、フェロトーシス実行に寄与する細胞内部位を示すはずでず。解析の結果、これまでに報告された3種の脂質酸化検出分子（NBD-Pen、C11-BODIPY、Liperfluo）のうち、NBD-Penが最も効果的に細胞死を抑制できること、その条件では細胞小器官リソソームで脂質酸化が亢進していることが分かりました。このことは、リソソームにおける脂質酸化がフェロトーシス誘導の原因的役割を担っていることを示唆しています。

次に、研究チームは、リソソーム膜透過性亢進（LMP）（※2）という現象に着目し、フェロトーシス誘導過程において、リソソームで生じた脂質酸化がLMPを引き起こすことを明らかにしました。さらに、LMPの誘導はリソソーム内に蓄積した鉄を細胞内へ漏出させ、他の細胞小器官へと脂質酸化を拡大させることを見出しました。これらの結果は、リソソームの脂質酸化に伴うリソソーム鉄の漏出が、細胞死誘導に寄与することを示しています。

以上の知見をもとに、種々の非小細胞肺癌細胞に対してフェロトーシス誘導剤を処理したところ、フェロトーシス低感受性細胞では、リソソームでの脂質酸化は開始されるものの、LMPは誘導されることが分かりました。そこでLMPの誘導をし易くする薬剤としてクロロキンの処理とフェロトーシス誘導を組み合わせたところ、リソソーム鉄が細胞内に漏出され、低感受性細胞においてもフェロトーシスを誘導できることを培養細胞や動物腫瘍モデルを用いた解析により明らかにしました。

【今後の展開】

今回、フェロトーシス誘導におけるリソソームの脂質酸化やLMPの重要性を明らかにできたことで、脂質酸化抑制酵素を標的とする従来のアプローチとは全く異なる低感受性克服戦略の可能性を示しました。今後、LMPを標的とした治療薬の研究開発など、フェロトーシスを利用したがん治療法開発への展開が期待されます。また、フェロトーシスは神経変性疾患や臓器障害の治療標的となる可能性があり、本研究で得られた知見は、より効果的なフェロトーシス抑制剤の開発にも貢献することが期待されます。

【用語解説】

(※1) リソソーム

細胞小器官の1つで、細胞内の不要なごみを処理する場として機能する。また、細胞内の鉄の量を調節する役割もあり、リソソーム内には鉄が多く存在する。

(※2) リソソーム膜透過性亢進 (LMP)

リソソーム膜が損傷することで、リソソーム内容物が漏出する現象。リソソーム内容物が漏れ出るとは細胞にとって非常に有害であり、様々な細胞死形態の誘導に関わると考えられている。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 (23H05481, 22H05572, 20H00493, 18K19405, 22KJ2465)、日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST; JP22gm0910013)、武田科学振興財団 (研究代表者: 山田健一) の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌: Nature Communications

タイトル: Lysosomal lipid peroxidation contributes to ferroptosis induction via lysosomal membrane permeabilization

著者名: Yuma Saimoto, Daiki Kusakabe, Kazushi Morimoto, Yuta Matsuoka, Eisho Kozakura, Nao Kato, Kayoko Tsunematsu, Tomohiro Umeno, Tamiko Kiyotani, Shota Matsumoto, Mieko Tsuji, Tasuku Hirayama, Hideko Nagasawa, Koji Uchida, Satoru Karasawa, Mirinthorn Jutanom, Ken-ichi Yamada

D O I : 10.1038/s41467-025-58909-w

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院薬学研究院 主幹教授 山田健一 (ヤマダケンイチ)

TEL : 092-642-6624 FAX : 092-642-6626

Mail : kenyamada@phar.kyushu-u.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