

4. フェロトーシス発生におけるオルガネラの役割と肝疾患

ポストドクター 講師 教授
山田 直也, 唐澤 直義, 高橋 将文

自治医科大学分子病態治療研究センター炎症・免疫研究部

▼ Summary

フェロトーシスは2012年に報告された“細胞膜リン脂質における鉄依存的な脂質過酸化物の蓄積によってもたらされる新規の細胞死”である。肝臓は鉄代謝や脂質代謝、グルタチオン産生といったフェロトーシス関連分子の代謝の中心的な場であり、さまざまな肝疾患の病態にフェロトーシスが関与することが推察されている。これまで、ヘモクロマトーシスや肝虚血再灌流障害、アセトアミノフェン肝障害、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性肝炎などの病態におけるフェロトーシスの関与が動物モデルを用いた実験で報告されてきた。本稿では、フェロトーシスの発生におけるオルガネラの役割と、関連する肝疾患について概説する。

▼ Key Words

細胞死, フェロトーシス, 鉄, 脂質酸化, ミトコンドリア, 肝臓

○ はじめに

以前は、細胞死はプログラムされた細胞死(=アポトーシス)と、そのほかのアクシデンタルな細胞死(=ネクローシス)に大別されるとされ、形態的におおよそ識別可能とされてきた。しかし、直近の約20年間で、分子生物学の進歩に伴って細胞死研究が加速度的に発展を遂げ、新たな細胞死様式が相次いで報告され、2018年の国際会議では12の細胞死に分類することが提唱された¹⁾。さらに、各々の細胞死は形態学的特徴に加えてアポトーシスにおけるcaspase-3のように最終実行因子によって厳格に識別されるようになるとともに、制御された細胞死(regulated cell death; RCD)と捉えられるようになった。

フェロトーシス(ferroptosis)は2012年にコロンビア

大学のStockwellらによって報告されたRCDで、近年、がん治療の標的として、さまざまな疾患との関連が報告され注目されている。本稿では、フェロトーシス発生におけるオルガネラの役割と、フェロトーシスの関与が示唆される肝疾患について概説する。

フェロトーシスとは

Stockwellらは、RAS遺伝子変異を有するがん細胞を選択的に殺傷する安価な低分子化合物をケミカルバイオロジーの手法で探索し、Erastin(eradicator of RAS)とRSL3(RAS-selective lethal 3)という2種類の新規低分子化合物を同定した。その後の解析で、Erastinはsystem Xc⁻(cystine/glutamic acid transporter; xCT)