



- ・非常勤講師
- ・三島英換
- ・共同研究者
東北大学農学部
助教
伊藤隼哉

- ・経歴
2013 年 東北大学大学院医学系研究科修了
(医学博士)
2014 年 東北大学東北メディカル・メガバンク機構
助教
2017 年 東北大学病院 腎高血圧内分泌科 助教
2020 年～ 東北大学大学院 医学系研究科 腎臓内
科学分野 非常勤講師
2025 年～ 東北大学大学院 医学系研究科 レドッ
クス分子医学 学術研究員 兼務

背景

病気の病態を考えると、長期に病気に罹患した臓器（例えば脳や腎臓など）は典型的には萎縮し、機能の低下をきたす。これは組織学的には、臓器を構成する細胞が細胞死を起こした結果である。つまり、病気に直接的に関わる細胞死を有効に抑制することはこれらの病気の治療および予防の標的となる。

細胞死は、かつてはアポトーシスとネクローシスの2つに分けて考えられていたが、現在の認識では、それ以外にも多種の細胞死様式があることが知られている。中でも、「フェロトーシス (Ferroptosis)」は、2012 年にその概念が提唱された新しいタイプの細胞死様式であり、酸化脂質が細胞内に過剰に蓄積されることによって生じる脂質酸化依存性の細胞死である(文献 1)。近年、フェロトーシスは、腎臓や肝臓などの各種の急性臓器障害や、アルツハイマー病等の神経変性疾患に関与することが知られ、フェロトーシスを抑制することがこれらの病気の治療標的として世界的に注目されている。

フェロトーシスでは、細胞内の脂質酸化の進展によって生じる脂質ラジカルという悪玉代謝物が細胞死を誘発するため、脂質ラジカルの除去または抑制がフェロトーシスの抑制手段の一つである。フェロトーシス抑制薬として、Ferrostatin-1 などの脂質ラジカル除去能を有する抗酸化物質が実験用途として開発されているが、あくまで実験的使用にとどまっております臨床応用はなされていない。したがって生体内において有効かつ安全にフェロトーシス細胞死を抑制する化合物の探索や開発が期待されている。

フェロトーシスの制御は細胞内の栄養代謝シグナルに大きな影響をうけることが知られているため(文献 2)、食品成分による制御も十分に期待される。実際に食事成分でもあるビタミン E は内在性の重要な抗酸化物質としてフェロトーシスの抑制に重要な役割を果たしている。また、他のビタミン類であるビタミン K にも強力なフェロトーシス抑制があることを我々は以前報告しており(文献 3)、他にもビタミン A やビタミン類似物質であるテトラヒドロビオプテリンなどもフェロトーシス抑制作用が報告され、これらの栄養成分は体内の脂質酸化とフェロトーシスの抑制に寄与している。

また病気になってからの細胞死の抑制ではなく、もっと長期の観点から病気の予防を考えた場合、介入手段としては外因性の薬よりも、より安全性の高い食品機能成分から開発・探索することにメリットがある。そこで本研究では、食事成分によるフェロトーシス関連疾患の予防を目指して、フェロトーシス抑制能を有する食品機能成分の探索と検証を目的とした。

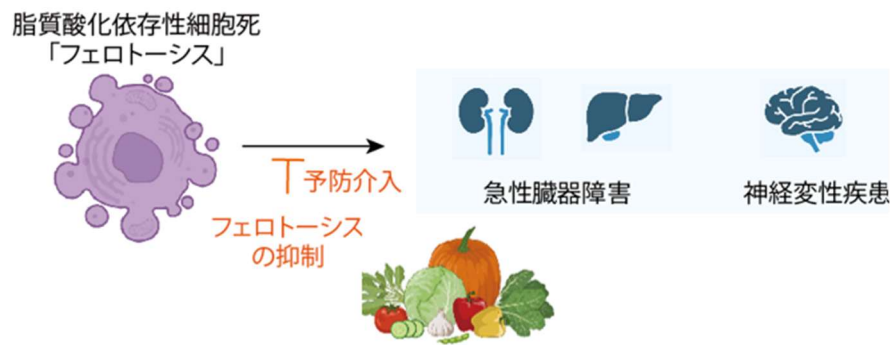


図1：フェロトーシス抑制能を有する食品機能成分の探索

食品機能性成分の中でもポリフェノールは、複数のフェノール性ヒドロキシ基を分子内に持つ植物成分の総称であり、ほとんどの植物に含有され、5,000種以上の物質が報告されている。ポリフェノールは、植物内では植物細胞の生成、活性化などを促進する働きを持つ一方で、ローズマリーに含まれるロスマリン酸や、赤ワインに含まれるレスベラトロールなどは抗酸化作用を有し、ヒトに対する抗加齢作用など種々の生理機能の検討もされている。そこで、本研究では食品成分の中でもポリフェノール化合物に着目し、フェロトーシス抑制能を有する化合物の探索と評価を行った。

方法

フラボノイド化合物スクリーニングとしてポリフェノール・フラボノイド化合物を含む Flavonoid Compound Library (Selleck 社)を使用した。使用する培養細胞としては、フェロトーシス感受性が高く、フェロトーシス研究で実績が豊富なヒト肉腫由来 HT-1080 培養細胞 (ATCC, CCL-121) を使用した。培養細胞でのフェロトーシスの誘導には、GPX4 阻害薬である RSL3 (Selleck 社)を使用した。

具体的なスクリーニングの手順としては、HT-1080 細胞 (2,000 細胞/ウェル, 96 ウェルプレート) に細胞を播種し、翌日に $10\ \mu\text{M}$ の各化合物を含む培地に培地交換を行った。培地交換の1時間後に RSL3 (終濃度 $1\ \mu\text{M}$) を加えた。RSL3 添加24時間後にレサズリン還元アッセイを用いて細胞生存率を評価した。一次評価で細胞生存率30%以上の改善を認めた化合物については、二次評価として0から $10\ \mu\text{M}$ までの複数の濃度でのフェロトーシス抑制効果を検討した。

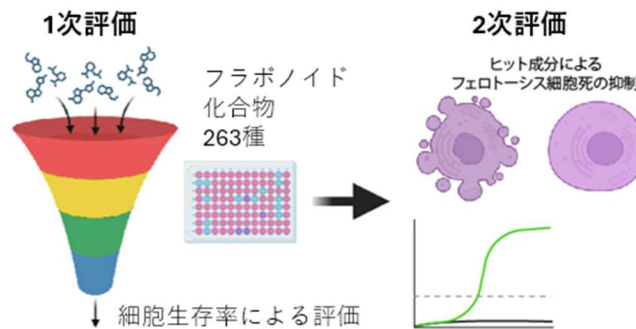


図2. フェロトーシス抑制作用を有する化合物のスクリーニング評価方法

結果

各化合物 10 μ M の濃度のみを用いた一次評価から、46 化合物に 30%以上の細胞生存率への改善を認めた。次に、これらの化合物の用量反応性のフェロトーシス抑制効果を二次評価として検討した。その結果、8 種の化合物では、高効率 (80%以上の細胞生存率の改善) のフェロトーシスを抑制する効果を認めた (発表準備中)。

考察

今回の研究からフェロトーシス抑制作用を有するポリフェノール化合物を複数見出した。これまでにケルセチンやケンフェロールなどのポリフェノール化合物にフェロトーシス抑制作用の報告があったが、これまでにフェロトーシス抑制作用の報告がないポリフェノール化合物を複数認めた。これらの化合物のフェロトーシス抑制の機序としては、これらポリフェノール化合物がフェロトーシスの細胞死執行に係る脂質ラジカルを直接的にスカベンジングする機序が想定される。本研究のリミテーションとして、今回は培養細胞での検証であったため、実際の個体や病気のモデルにおいてこれらのポリフェノール化合物が有効であるかを今後検証していく必要があると考えられる。

文献

1. Berndt C, et al. Ferroptosis in health and disease. Redox Biol. 2024;75:103211
2. Mishima E, Conrad M. Nutritional and Metabolic Control of Ferroptosis. Annu Rev Nutr. 2022;42:275-309
3. Mishima E, et al. A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor. Nature. 2022;608:778-783

謝辞

本研究遂行のために助成をいただいた公益財団法人サッポロ生物科学振興財団の関係者の皆様に深く感謝申し上げます。