

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	築取 いずみ
研究機関名	京都大学 大学院医学研究科
所属部署名	医学専攻
役職名	講師
研究課題名	鉄毒性制御による老化進行抑制、疾患予防への挑戦
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

2012 年、鉄により惹起される活性酸素 (ROS) が膜の不飽和脂肪酸を過酸化することで誘発される細胞死（フェロトーシス）が、鉄毒性の明確なアウトカムとして発見された。しかし、フェロトーシス研究は過酸化脂質還元酵素である GPX4 などの抑制機構の解析が中心であり抑制系の解明は飛躍的に進んだものの、鉄毒性によるフェロトーシス惹起機構は未解明のままである。

古くより、加齢に伴い細胞内に鉄が蓄積する現象は昆虫からヒトに至る多くの動物種で観察されてきた。すなわち、老化細胞では過剰鉄が惹起するフェロトーシスへの耐性機構を獲得している可能性が考えられた。そこで、過剰鉄によるフェロトーシス惹起機構の解明に取り組むとともに、老化細胞での鉄代謝関連分子の動態を解析し、鉄蓄積メカニズムの解明、フェロトーシス抑制機構の解明研究を推進した。

鉄は細胞の脂質二重膜を通過するために輸送体が必要とする。エンドソーム・リソソーム膜、ミトコンドリア膜の鉄輸送体はすでに同定されている。これらの鉄輸送体発現を制御することで、細胞内小器官ごとに鉄の増減を調節しフェロトーシス誘導の有無を解析した。その結果、細胞質での鉄増加時にフェロトーシスが亢進することを明らかにした。

この結果をもとに老化細胞での細胞内鉄分配を解析したところ、細胞質への鉄輸送が減少していることを明らかにした。また、脂質代謝の視点から、老化細胞でのフェロトーシス抑制機序を解析したところ、細胞内で不飽和脂肪酸を隔離して蓄えることで、膜の過酸化抑制に寄与する可能性を見出した。

以上のことより、老化細胞では、鉄、不飽和脂肪酸ともに細胞内で隔離分画に保存することで、フェロトーシス耐性機序を獲得しているという新しい知見を得ることができた。