

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	築取 いずみ
研究機関名	京都大学
所属部署名	大学院医学研究科
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	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

フェロトーシスは、細胞内の過剰な Fe^{2+} （二価鉄）に起因する脂質過酸化によって誘導される鉄依存的細胞死であり、近年、がんや神経変性疾患など多くの疾患に関与することが示唆されている。一方で、加齢に伴う鉄の細胞内蓄積は、昆虫からヒトに至る多様な動物種において報告されており、これは老化細胞が過剰鉄に起因するフェロトーシスに対して何らかの耐性機構を獲得している可能性を示唆している。

本研究では、老化細胞におけるフェロトーシス耐性機構の解明を通じて、老化細胞に特異的なフェロトーシス誘導戦略の構築を目指した。 Fe^{2+} 特異的蛍光プローブおよび生化学的解析の結果、老化細胞では遊離鉄が安全な隔離環境に局在しており、細胞障害性を回避していることが明らかとなった。

さらに脂質代謝の観点から、老化細胞が脂質過酸化を抑制する機構を解析した結果、不飽和脂肪酸が隔離小器官に蓄積され、酸化感受性の高い細胞膜脂質への組み込みを回避することによって、フェロトーシスからの保護に寄与している可能性が示唆された。

これらの結果より、老化細胞は鉄および不飽和脂肪酸をそれぞれ細胞内の隔離分画に蓄積することにより、フェロトーシスに対する複合的な耐性機構を有することが示された。

さらに本研究では、細胞外からの鉄取り込みに関与する新規の鉄代謝関連因子を同定することにも成功し、老化細胞の鉄恒常性制御に新たな視点を提供する成果となった。