

2024年12月13日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

食品に含まれる共役脂肪酸が がん細胞を死滅させるメカニズムを発見 -食品中成分を活用した新規がん予防・治療法の開発に期待-

【発表のポイント】

- 食品に含まれる共役脂肪酸^(注1)が、細胞死^(注2)の1つである「フェロトーシス^(注3)」を引き起こすことでがん細胞を死滅させることを発見しました。
- がん細胞に取り込まれた共役脂肪酸がミトコンドリアにおける活性酸素^(注4)や過酸化脂質^(注5)の産生を促進することで、フェロトーシスが引き起こされることを解明しました。
- 今回の発見は、食品中成分である共役脂肪酸を活用した全く新しいがん予防・治療法の開発・提案に繋がる重要な研究成果です。

【概要】

共役脂肪酸とは乳製品や肉製品に含まれる共役リノール酸^(注6)（ルーメン酸など）や、（桐、ゴーヤ、ザクロなど）一部の植物体や種子中に存在する共役リノレン酸^(注7)（エレオステアリン酸など）など、食品に含まれる特殊な脂肪酸の総称です。古くから抗腫瘍作用を有することが知られていましたが、その詳細な分子機構については不明な点が多く残されていました。

東北大学大学院薬学研究科の平田祐介助教、山田侑杜博士、田口蒼真大学院生、松沢厚教授らの研究グループは、同研究科の佐藤恵美子准教授、井上飛鳥教授、斎藤芳郎教授、生命科学研究所の田口友彦教授、農学研究科の仲川清隆教授らとの共同研究により、共役脂肪酸が、分子によって制御される細胞死の1つである「フェロトーシス」によってがん細胞を殺傷し死滅させることを発見しました。詳細な解析から、共役脂肪酸は、がん細胞に取り込まれたのちに、ミトコンドリアにおいて活性酸素や過酸化脂質の産生を促進することを見出し、これが引き金となって、最終的にがん細胞でフェロトーシスが引き起こされることを明らかにしました。今回の発見は、食品中成分である共役脂肪酸のがん予防・治療への新たな応用に繋がる重要な研究成果です。

本研究の成果は、12月6日に国際科学雑誌 Cell Death and Disease にオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

共役脂肪酸とは、ウシやヤギなどの反芻動物の胃の中の微生物により生成され、乳製品や肉製品に多く含まれる共役リノール酸（ルーメン酸など）や、桐、ゴーヤ、ザクロなどの一部の植物体や種子中で産生され、これらの植物由来の食物や食用油などに含まれる共役リノレン酸（エレオステアリン酸など）の総称です。共役脂肪酸には、肥満、糖尿病、動脈硬化などの諸疾患の改善作用や抗腫瘍作用など、様々な有益な効能があることが知られており、サプリメントとして世界的に販売されてきた経緯もあります（Nutrients, 11(2):370, 2019）。とりわけ、抗腫瘍作用については、疫学的知見から細胞やマウス個体レベルでの解析に至るまで多くの知見が存在し、共役脂肪酸には、特定のがん細胞種の増殖や悪性を抑制する作用や、がん細胞を殺傷する作用があることが報告されてきました（J Agric Food Chem, 67(22):6091-6101, 2019）。本研究で着目したがん細胞の殺傷作用については、古くより、アポトーシス^(注8)という、分子によって制御される細胞死（制御性細胞死）の一種によるものであると考えられてきましたが、アポトーシスの寄与を否定する報告や、他の制御性細胞死の寄与を示す報告例などがあり、その具体的ながん細胞殺傷メカニズムには、依然として多くの謎が残されていました。

研究の概要

平田祐介助教、山田侑杜博士、田口蒼真大学院生、松沢厚教授らの研究グループは、HT1080（ヒト線維肉腫）や A549（ヒト肺がん細胞）などのがん細胞株にルーメン酸、 α -エレオステアリン酸などの共役脂肪酸を処置しました。その結果、過酸化脂質の増加を伴って細胞死が起きること、また、この細胞死は、フェロトーシスの阻害剤で抑制される一方で、アポトーシスをはじめとする他の制御性細胞死の阻害剤では抑制されなかったことから、フェロトーシスによるものであることが判明しました。フェロトーシスとは、鉄や活性酸素に依存して脂質過酸化の連鎖反応が起きることで過酸化脂質が細胞内に蓄積し、やがて細胞膜の破裂を伴って細胞死が起きる壊死^(注9)性の制御性細胞死です。細胞内では、恒常的に過酸化脂質が産生されているため、GPX4^(注10)がそれを還元して無毒化することで、生存を維持していますが、老化や疾患に伴って GPX4 の活性が低下すると、過酸化脂質が蓄積してフェロトーシスが起きることが知られています。詳細な解析から、共役脂肪酸は、がん細胞に取り込まれたのちに特にミトコンドリアに蓄積しやすく、ミトコンドリアで活性酸素や過酸化脂質産生を促進することがわかりました。また、増加した活性酸素や過酸化脂質の作用によって GPX4 がシャペロン介在性オートファジー^(注11)によるタンパク質分解を受けやすくなり、GPX4 の発現が低下することが判明し、この 2 つの相乗的な作用によって、がん細胞のフェロトーシスが促進され、がん細胞が死

滅することが明らかになりました。さらに、免疫不全マウス^(注1 2)を用いた HT1080 細胞の皮下移植実験から、 α -エロステアリン酸を高含有する桐油を摂取したマウスでは、皮下移植したがん細胞の腫瘍増殖が有意に抑制されること、このとき腫瘍内では、過酸化脂質の蓄積や GPX4 の発現低下が認められることを見出しました（図1）。また、この腫瘍退縮作用は、シャペロン介在性オートファジーが阻害された HT1080 細胞を移植した場合には認められなくなったことから、共役脂肪酸によるがん細胞殺傷作用における GPX4 分解の重要性が、個体レベルでの実験でも確認できました（図2）。

社会的意義と今後の展望

がん細胞は、一般に鉄や活性酸素を多く含有していることや、特定のがん種では様々な要因でフェロトーシス感受性を獲得していることなどから、フェロトーシスは、画期的な抗がん剤の開発に繋がる重要な細胞死誘導機構であると考えられており、フェロトーシス誘導剤の開発が世界的に進められています。しかしながら、フェロトーシスによるがん治療の実現には未だ至っておらず、がん細胞選択性・殺傷能力を同時に高める工夫や、副作用の軽減など、まだまだ課題が多いのが実情です。共役脂肪酸は、ヒトが古来摂取してきた食品に含まれる成分であり、その摂取に伴う重大な副作用は認められない、比較的安全性の高い脂肪酸であるとされています。実際に、ヒトやマウスが共役脂肪酸を摂取しても、生体機能への重篤な影響は認められず、がんの退縮や改善が認められることから、特定のがん細胞種において共役脂肪酸の感受性が高くなっていると想定されますが、その具体的な要因は不明です。なお、今回の論文は、あくまでも数種類のがん細胞株での解析結果、および少サンプル数でのマウス *in vivo* 実験の結果に基づく報告にすぎないため、今後、多種類のがん細胞株を用いた網羅的解析や、多サンプル数かつ多様な実験モデルでの *in vivo* 実験などのさらなる検証が必要です。また、なぜ共役脂肪酸がミトコンドリアに集積しやすいのか、ミトコンドリアの活性酸素や過酸化脂質が、どのようにして GPX4 のタンパク質分解を誘導するのかといった点も、未解明の謎として残されています。今後、共役脂肪酸の正常組織への安全性、がん細胞選択的な殺傷作用の背景にある理由やメカニズムについて解明が進むことで、実際に共役脂肪酸を利用した全く新しいがん予防・治療法の実現に繋がることが期待されます。

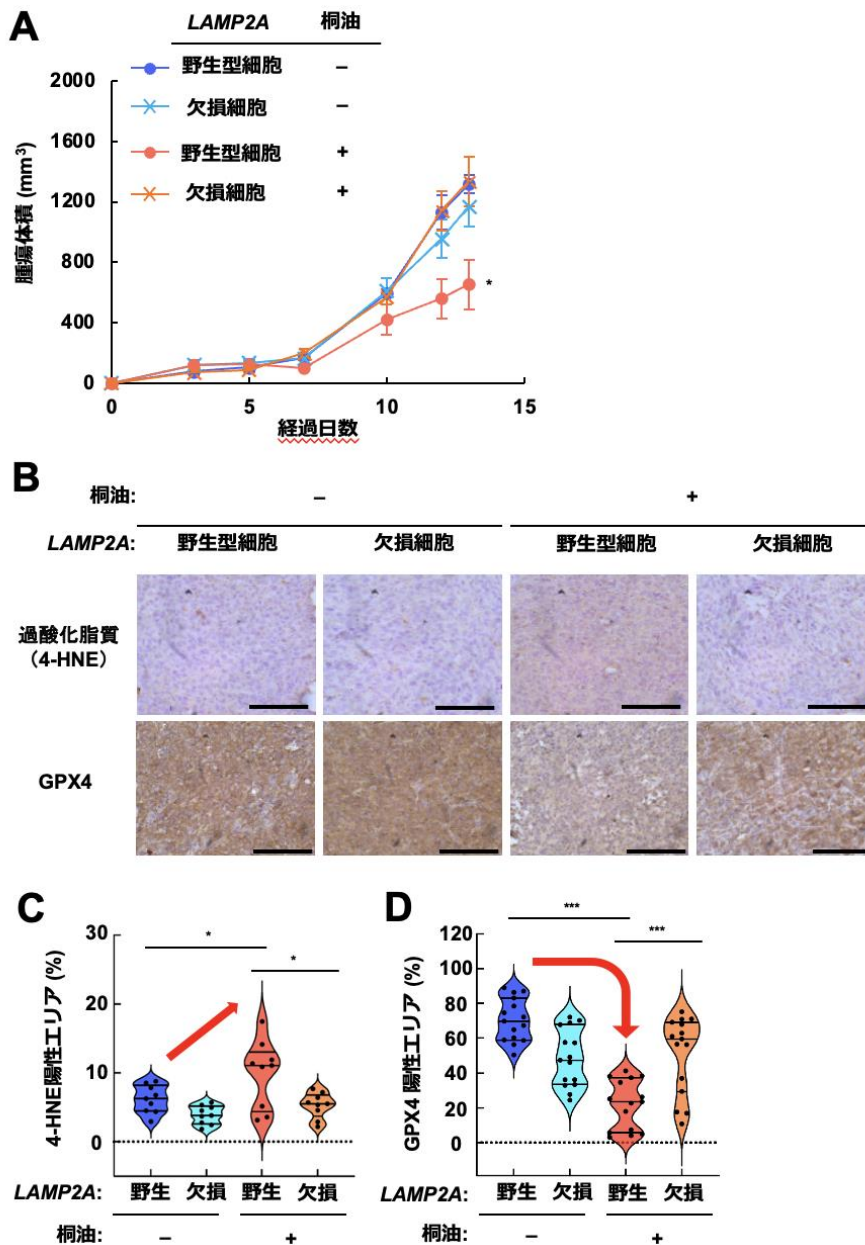


図 1. 桐油 (α -エレオステアリン酸を高含有) による腫瘍増殖抑制作用

A) 免疫不全マウスに HT1080 細胞株の野生型細胞および LAMP2A 欠損細胞 (シヤペロン介在性オートファジー不全細胞) を皮下接種し、桐油または紅花油 (コントロール) を経口投与した。腫瘍体積を週 3 回経時的に測定し、平均値 \pm SEM で示した ($n = 4$)。* $p < 0.05$ (vs 野生型・紅花油投与群 : Two-way ANOVA, Tukey's multiple comparison test)。

B-D) がん細胞を移植してから 14 日後に採取した腫瘍のパラフィン切片の 4-HNE と GPX4 染色。代表的な画像 (スケールバー: 100 μ m)。過酸化脂質 (4-HNE, C) および GPX4 (D) の陽性エリアを定量化し、総領域に対するパーセンテージで示した (バイオリンプロット)。* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ (Two-way ANOVA, Tukey's multiple comparison test)

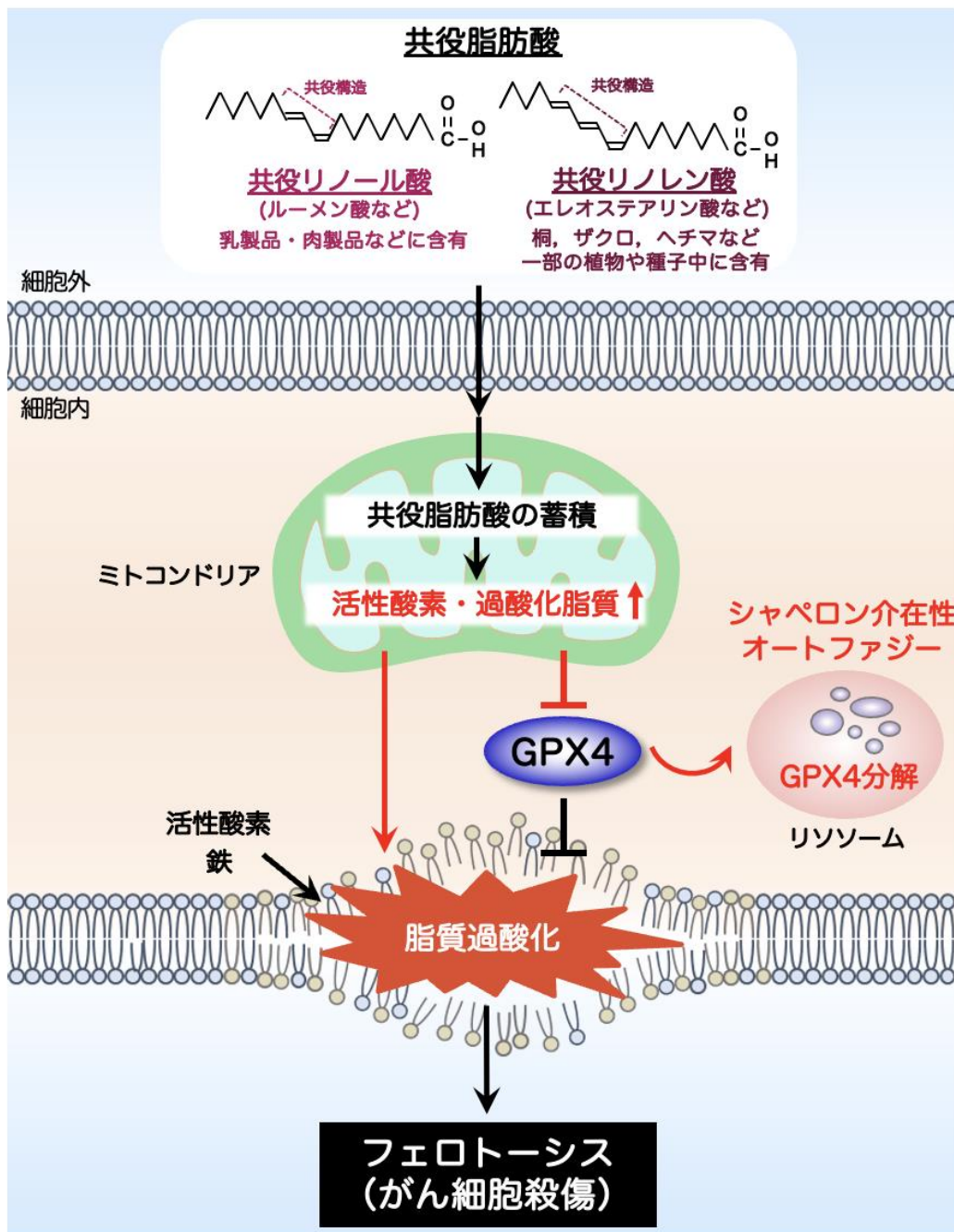


図2. 共役脂肪酸のフェロトーシスによるがん細胞殺傷機構

共役脂肪酸は、がん細胞に取り込まれたのちに、ミトコンドリアに特に蓄積しやすく、ミトコンドリア内で活性酸素や過酸化脂質の産生を促進する。過酸化脂質は、ラジカル連鎖反応を介して細胞内を伝播し、細胞膜を含む膜脂質の過酸化反応を促進する。一方、ミトコンドリアで産生された活性酸素や過酸化脂質は、細胞内の過酸化脂質消去において主要な役割を担う GPX4 を、シャペロン介在性オートファジーによりタンパク質分解に導く。これらの相乗作用によって、最終的にがん細胞でフェロトーシスが惹起され、細胞死が起きる。

【謝辞】

本研究は、武田科学振興財団研究助成事業、三菱財団自然科学研究助成事業、上原記念生命科学財団研究助成事業、日本応用酵素協会研究助成事業、東洋食品研究所食品研究助成事業、牛乳乳製品健康科学会議および一般社団法人Jミルクの学術研究費助成事業、文部科学省および日本学術振興会による科学研究費助成事業（JP20K07011、JP20KK0361、JP23K06111、JP22J10429、JP21H02620, JP21H00268）および厚生労働省研究事業（JPMH23KA3004）の支援を受けて行われました。本論文は『東北大学 2024 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』により Open Access となっています。

【論文情報】

掲載誌： Cell Death and Disease

タイトル： Conjugated fatty acids drive ferroptosis through chaperone-mediated autophagic degradation of GPX4 by targeting mitochondria

著者： Yusuke Hirata †*, Yuto Yamada †, Soma Taguchi †, Ryota Kojima, Haruka Masumoto, Shinnosuke Kimura, Takuya Niijima, Takashi Toyama, Ryoji Kise, Emiko Sato, Yasunori Uchida, Junya Ito, Kiyotaka Nakagawa, Tomohiko Taguchi, Asuka Inoue, Yoshiro Saito, Takuya Noguchi, and Atsushi Matsuzawa*
(† 共同筆頭著者, *責任著者)

DOI： 10.1038/s41419-024-07237-w

URL： <https://www.nature.com/articles/s41419-024-07237-w>

【用語説明】

注1. 共役脂肪酸

炭素-炭素間の二重結合を複数有する不飽和脂肪酸の一種。通常、二重結合の間には単結合の炭素原子が存在するが、複数の二重結合が連続（隣接）して存在する共役構造を持つ脂肪酸の総称として、共役脂肪酸と呼称する。

注2. 分子によって制御される細胞死

多細胞生物において、様々な分子の制御下で引き起こされる細胞死のこと。制御性細胞死。これまではプログラム細胞死と呼ばれていた。約 50 年前に、アポトーシスと呼ばれる、自発的な非壊死性の細胞死が見つかった以降、非壊死性のパータナトス、そしてネクロプトーシス、ピロトーシス、フェロトーシスなどの壊死性の細胞死が次々と発見され、生体内の様々な分子によって、その ON/OFF のスイッチや、強度、持続時間などが、厳密に制御されていることが分かってきた。

注3. フェロトーシス

2012年にBrent R. Stockwellらによって発見された制御性細胞死の1つ (Cell, 149(5), 1060-1072, 2012)。鉄依存的な過酸化脂質の蓄積に伴って、最終的に、細胞膜の破裂を伴う壊死が引き起こされる。当初、Ras 変異を有するがん細胞を選択的に殺傷するための機構として発見された経緯もあり、鉄や活性酸素を特に豊富に含むがん細胞が、一般にフェロトーシスに高い感受性を示すことから、有力な新規がん治療戦略の1つとされ、その臨床応用が期待されている。また、神経変性疾患や虚血性疾患など、非常に多くの種類の疾患の病態発症・増悪に寄与することが報告されており、関連疾患の発症機序の解明、新規治療法開発の観点からも、大変注目されている。

注4. 活性酸素

ミトコンドリア呼吸の副産物として、あるいは NADPH オキシダーゼなどの酵素的な働きによって、細胞内に生じる反応性の高い酸素分子種の総称。細胞内外からの様々なストレスに曝されることで、さらに産生が亢進することが知られている。DNA やタンパク質などを酸化し、機能障害を引き起こすことで、様々な疾患や老化の原因となる。

注5. 過酸化脂質

脂質が過剰な酸化を受けること（脂質過酸化）で生成される酸化脂質のこと。フェロトーシスに関与する過酸化脂質は、その中でも、リン脂質中に含まれるアラキドン酸のような高度不飽和脂肪酸が過酸化されたものであると考えられている。

注6. 共役リノール酸

リノール酸（炭素数 18、二重結合数 2）のうち、二重結合が共役構造を持った共役脂肪酸のこと。ルーメン酸（C18:2 *cis*-9, *trans*-11）やその異性体である C18:2 *trans*-10, *cis*-12 などが代表例で、反芻動物中の胃の中の微生物が産生するため、乳製品や肉製品などに多く含まれる。

注7. 共役リノレン酸

リノール酸（炭素数 18、二重結合数 3）のうち、二重結合が共役構造を持った共役脂肪酸のこと。 α -エレオステアリン酸（C18:3 *cis*-9 *trans*-11 *trans*-13）やプニシク酸（C18:3 *cis*-9 *trans*-11 *cis*-13）などが代表例で、桐、ゴーヤ、ザクロなどの一部の植物や種子中に含まれる。

注8. アポトーシス

細胞は、細胞内外の様々なストレスを受けることで、能動的あるいは受動的に死に至る。アポトーシスはその中でも、制御・プログラムされた分子機構によ

って自発的に細胞死を誘導する現象であり、個体発生の余計な細胞の除去や、細胞がん化の抑制など、様々な重要な役割を担っている。しかし、過剰にアポトーシスが起きると、循環器系疾患や神経変性疾患をはじめとした、様々な疾患の増悪に繋がることが知られている。

注9. 壊死

広義にはネクローシスと同義で使用されるが、ネクローシスは細胞内外の環境変化によって偶発的、受動的に起きる細胞死として定義されるため、細胞膜の破裂を伴わない自発的な細胞死であるアポトーシスと対極的な意味合いで使用されることが多い。今回本文で用いている壊死は、より狭義の、細胞が細胞膜の破裂を伴って死ぬことを示しており、フェロトーシスをはじめとしたいくつかの分子によって制御される細胞死では、壊死性の細胞死が起きることが知られている。

注10. GPX4 (Glutathione Peroxidase 4)

還元型グルタチオン (GSH) をコファクターとして、生体膜の過酸化脂質をアルコールへと還元する活性を有するセレン含有酵素。細胞内の過酸化脂質の蓄積を抑えるのに主要な役割を担っており、本酵素単一の活性低下や欠損により、過酸化脂質が蓄積し、フェロトーシスが誘導されることで、神経変性疾患や虚血性心疾患をはじめとした、さまざまな病態の発症・増悪に繋がることが知られている。

注11. シャペロン介在性オートファジー

オートファジーとは、酵母からヒトに至るまで真核生物に高度に保存されている細胞内タンパク質の主要な分解システムの1つであり、シャペロン介在性オートファジーは、マクロオートファジー、マイクロオートファジーとともにオートファジーの主要な様式の1つである。GPX4などの分解基質は、恒常型ヒートショックシャペロン Hsc70により認識され、リソソーム膜上のアダプタータンパク質 LAMP2と結合してリソソーム内部に取り込まれ、分解される。

注12. 免疫不全マウス

がん細胞をマウスに移植する実験の際、免疫拒絶反応を避けるために用いられる、T細胞欠損などによって免疫機能が欠如したマウスのこと。

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院薬学研究科

教授 松沢 厚

TEL: 022-795-6827

Email: atsushi.matsuzawa.c6@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院薬学研究科・薬学部

総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp