

受領No.1465

肝特異的フェロトーシス制御機構の解明と これを利用した新規治療法の開発

代表研究者 山田 直也 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 博士研究員
共同研究者 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 教授



Molecular mechanism of liver specific ferroptosis

Representative Naoya Yamada, Division of Inflammation Research, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University, Post doctor
Collaborator Masafumi Takahashi, Division of Inflammation Research, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University, Professor

研究概要

新規細胞死であるフェロトーシスが2012年に報告され注目されている。フェロトーシスは細胞内のグルタチオンペルオキシダーゼ4(GPX4)が直接、もしくはグルタチオンの低下によって間接的に障害された際に、鉄依存的な脂質過酸化物の蓄積によってもたらされる細胞死である。申請者らはこれまでに、アセトアミノフェン急性肝不全や肝虚血再灌流障害の発生初期にフェロトーシスが重要な役割を果たすことを報告してきた。また、非アルコール性脂肪性肝炎やアルコール性肝炎などの近年患者数の増加が問題視されている疾患についてもフェロトーシスの関与が他の研究グループから報告されている。一方、肝臓は脂質代謝やグルタチオン合成、鉄代謝の中心的臓器であり、臓器特異的なフェロトーシスの制御機構があると考えられるが、未だに不明瞭である。申請者はCRISPR/Cas9ライブラリを用いた遺伝子スクリーニングで、肝細胞におけるフェロトーシス発生に重要な脂質代謝酵素Xを同定した。Xは正常組織では肝臓で発現が高く、X欠損細胞や、Xを薬剤で阻害した場合に、肝細胞のフェロトーシスが抑制されることを確認している。現在、その詳細な分子機構と生体内での役割の解明に取り組んでおり、本研究の成果が、フェロトーシス関連肝疾患の新たな治療標的となり、創薬にもつながることが期待される。