

第4回 生化学セミナー



日時：2015年4月28日（火曜日）17:00 - 18:30

場所：東邦大学医学部3号館 地下1階

第3講義室

今井 浩孝 先生

北里大学薬学部・衛生化学教室 教授

GPx4 とビタミンEにより制御される

フェロトーシス様新規細胞死

近年、カスパーゼ非依存性の新規の細胞死の研究が進み、アポトーシスやネクローシス以外にも新規の細胞死経路が存在することが明らかとなってきた。Stockwellらのグループは変異RAS依存性のがん細胞を特異的に殺す化合物をスクリーニングし、エラスチンやRSL3に代表される化合物による細胞死を、鉄依存性の脂質酸化を介したカスパーゼ非依存性の新規細胞死（フェロトーシス）と名付けた。そのメカニズムの解析からエラスチンはシスチントランスポーターを阻害し、細胞内グルタチオンを減少させること、またRSL3は酸化されたリン脂質ヒドロペルオキシドをグルタチオンを利用して還元する抗酸化酵素GPx4（リン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼ、PHGPx）を直接阻害することが明らかとなり、GPx4はフェロトーシスの制御因子として重要な役割を担っている。

我々は、以前より様々なGPx4の組織特異的欠損マウスを作成することにより、正常のマウス組織においてGPx4を欠損させるとそれぞれの組織の細胞死が誘導され、個体死が引き起こされること、またビタミンEの投与により完全に致死が抑制できることを報告していた。さらにタモキシフェン誘導型GPx4欠損線維芽細胞を用いた細胞死のメカニズムの解析から、この細胞死が脂質酸化を介したカスパーゼ非依存性の新規の細胞死であることを報告していた。このことは、フェロトーシスはがん細胞に特異的な現象では無いことを示している。

本セミナーでは、抗がん剤によるフェロトーシスとGPx4欠損細胞死の違いや細胞死シグナル経路など我々の研究を中心に新しい細胞死フェロトーシスの現状について論じたい。

参考文献：

1. Imai H et al. *J. Biol. Chem.* **284**, 32522-32 (2009)
2. Ueta T et al. *J. Biol. Chem.* **287**, 7675-82 (2012)
3. Dixon SJ et al. *Cell* **149**, 1060-72 (2012)
4. 今井浩孝. 医学のあゆみ. **248**, 1075-1083 (2014)

世話人：中野 裕康（生化学）hiroyasu.nakano@med.toho-u.ac.jp（内線2355）