

2020  
April  
特別号

# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## アセトアミノフェン急性肝不全の病態を解明 -肝疾患におけるフェロトーシスの役割-

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・山田直也大学院生、唐澤直義助教、高橋将文教授、消化器一般移植外科、東北大学農学部・仲川清隆教授、昭和大学薬学部・原俊太郎教授らの研究チームは、アセトアミノフェン急性肝不全が新規細胞死であるフェロトーシスを起点に発生することを発見し、その研究成果がCell Death & Disease誌 (11:144,2020) に掲載されましたので、山田氏に研究の意義と経緯を伺いました。

論文タイトル: Ferroptosis driven by radical oxidation of n-6 polyunsaturated fatty acids mediates acetaminophen-induced acute liver failure

論文著者: Naoya Yamada, Tadayoshi Karasawa, Hiroaki Kimura, Sachiko Watanabe, Takanori Komada, Ryo Kamata, Ariunaa Sampilvanjil, Junya Ito, Kiyotaka Nakagawa, Hiroshi Kuwata, Shuntaro Hara, Koichi Mizuta, Yasunaru Sakuma, Naohiro Sata, Masafumi Takahashi (Corresponding author)

掲載雑誌: Cell Death & Disease <http://www.nature.com/articles/s41419-020-2334-2>

### Q1. 研究のきっかけは？

鉄は生体に必須の元素ですが、鉄過剰はフェントン反応から酸化ストレスを引き起こします。私たちは自治医科大学・移植外科での生体肝移植症例約200例を検討し、ドナー血清フェリチン値高値（すなわちドナー鉄過剰）が肝移植における虚血再灌流障害の独立した危険因子であることを見出し、鉄と肝障害の関連に注目してきました(1)。その中で、2012年に報告された鉄依存的な細胞死であるフェロトーシスに着目し、研究を行いました。

### Q2. フェロトーシスとは？

コロンビア大学のStockwellらはRas遺伝子変異を有する癌細胞を選択的に殺傷する低分子化合物のスクリーニングを行い、RSL-3とErastinという2種類の新規化合物を同定しました(2)。StockwellらはRSL-3がGPX4を直接阻害すること、Erastinは細胞内GSHの低下を引き起こすことで間接的にGPX4の作用を阻害することを見出しました。GPX4が阻害されると、細胞膜リン脂質において脂質過酸化物の蓄積が生じ、これによって細胞死がもたらされますが、面白いことに、この細胞死は鉄キレート剤でほぼ完全に抑制されることから、鉄依存的細胞死=フェロトーシスと命名されました。現在、フェロトーシスは、「GPX4が直接、もしくはGSH低下によって間接的に阻害された場合に、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」と解釈されています(3)。近年、フェロトーシスは癌治療の標的としてのみならず、様々な神経変性疾患や心血管、腎、呼吸器など、様々な全身の疾患との関連が近年相次いで報告され、注目を集めています。

### Q3. アセトアミノフェン急性肝不全とは？

アセトアミノフェンは日常臨床で頻用される解熱鎮痛薬ですが、過剰摂取した場合の副作用に肝障害があります。重篤な場合には急性肝不全に至り、欧米諸国では長年に渡って急性肝不全の原因で最多となっています。肝不全に至った場合には肝移植以外に確立された救命手段がないため、医学的かつ社会的に問題視されています。過剰摂取したアセトアミノフェンは肝細胞内でシトクロムP450 2E1 (CYP2E1) によってNAPQIへと代謝されます。NAPQIは反応性が高く、細胞内のGSHによって無毒化されますが、GSHの低下をきたした場合にミトコンドリア傷害などの細胞傷害を引き起こします。これまでアセトアミノフェン肝障害の発生には初期の肝細胞死が重要であることが知られていましたが、その細胞死の様式は不明瞭でした。

#### Q4. 今回の研究成果を教えてください

アセトアミノフェン急性肝不全モデルマウスを用いた実験で、アセトアミノフェン肝障害やGSHの低下、フェロトーシスに特徴的な脂質過酸化反応はフェロトーシス阻害剤であるFerrostatin-1 (Fer-1) や鉄キレート剤で劇的に抑制され、フェロトーシスが発生活点となることが明らかになりました (図1)。さらに、脂質過酸化物の網羅的質量分析と、ホスファチジルコリン過酸化物の構造異性体の解析から、フェロトーシスの発生時の脂質過酸化反応はアラキドン酸をはじめとするn-6系多価不飽和脂肪酸のラジカル酸化反応によって引き起こされることがわかりました (4)。この多価不飽和脂肪酸の脂質過酸化は長鎖アシルCoA伸長酵素4 (ACSL4) という酵素依存的であることが示され、ビタミンE製剤によっても抑制されたことから臨床的予防・治療手段として有用であると考えられました。

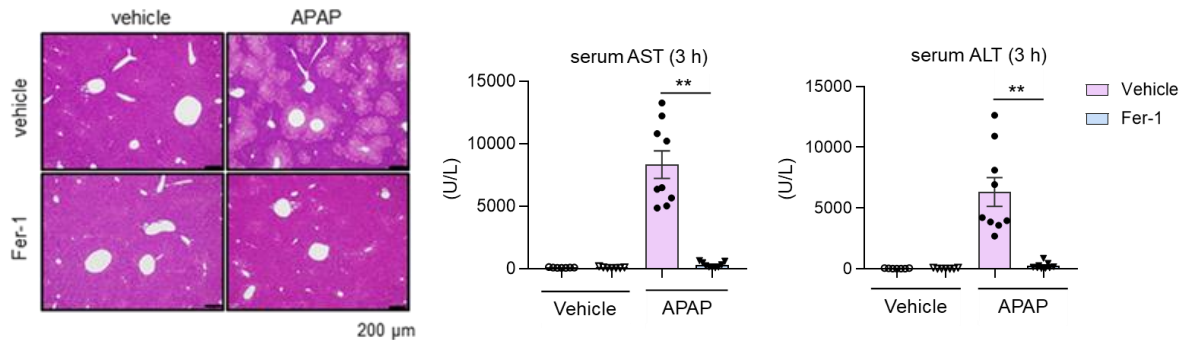


図1 アセトアミノフェン(APAP)投与3時間後の肝組織所見と血清AST・ALT値

#### Q5. 今後の展望を教えてください

フェロトーシスを誘導することは癌治療につながり、一方でフェロトーシスを阻止することは様々な疾患の病態制御につながるため、現在、世界中で盛んに研究が行われています。特に、フェロトーシスは既存の抗がん剤抵抗性の難治癌で感受性が高いことが知られており、新規治療法として期待されています (5)。私たちはこれまでアセトアミノフェン肝障害 (図2) や肝虚血再灌流障害とフェロトーシスの関連を報告してきましたが (1, 4, 6)、肝臓は鉄貯蔵臓器であるとともに、GSH産生や脂質代謝の中心的役割を果たすことから、様々な肝疾患でフェロトーシスが関与し、有効な治療標的となり得ると考えられます。私たちは最近、遺伝子スクリーニングから肝フェロトーシスの新たな制御機構を発見し、その詳細な解析を進めています。一方で、フェロトーシスを標的とした治療法はこれまで大動物実験や臨床試験が行われていないのが現状です。フェロトーシス研究の成果を多くの患者さんへ届けるためには、詳細な分子機構の解明とともに、トランスレーショナルリサーチへの発展が期待されます。

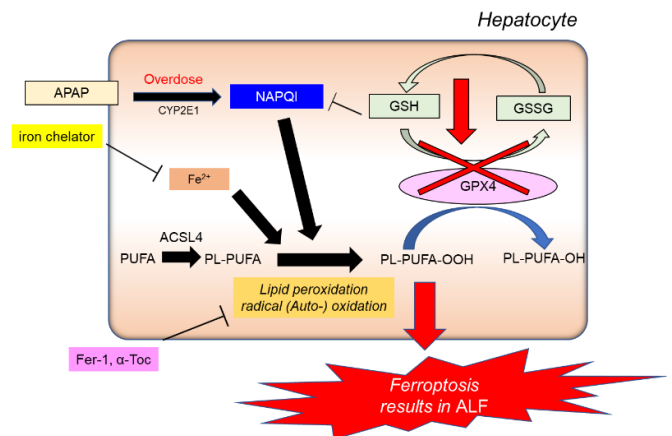


図2 アセトアミノフェン肝障害とフェロトーシス

#### 参考文献

1. Yamada N, Karasawa T, Wakiya T, et al. Iron overload as a risk factor for hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplantation: Potential role of ferroptosis. *Am J Transplant*. 2020. doi: 10.1111/ajt.15773.
2. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060-72.
3. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017;171(2):273-85.
4. Yamada N, Karasawa T, Kimura H, et al. Ferroptosis driven by radical oxidation of n-6 polyunsaturated fatty acids mediates acetaminophen-induced acute liver failure. *Cell Death & Disease*. 2020;11(2). doi: 10.1038/s41419-020-2334-2.
5. Friedmann Angeli JP, Krysko DV, Conrad M. Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion. *Nat Rev Cancer*. 2019;19:405-14.
6. Yamada N, Karasawa T, Takahashi M. Role of ferroptosis in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02714-5>