

Erastin が引き起こす Ferroptosis

早瀬大貴

生理活性化合物が引き起こす細胞の形態変化などの細胞応答を解析する事によって、これまでに様々な生命現象が明らかになってきた。今回紹介する論文で著者らは、これまでに見いだした Erastin の作用機作解析を行っており、その独自の解析手法は大変参考になる。また Erastin が引き起こす形態変化を詳細に解析する事によって、nonapoptotic な細胞死である Ferroptosis という新しい生命現象の存在を明らかにしており、本論文は分子生物学研究としても大変興味深くこの論文を紹介する事とした。

紹介論文

Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death.

Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR.

(Department of Biological Sciences, Columbia University)

Cell, 149, 1060-1072 (2012)

要旨

非アポトーシスの細胞死を制御する事によって腫瘍細胞を選択的に排除する事が容易になるであろう。癌性 RAS を発現した細胞特異的に致死性を示す Erastin は鉄依存的な非アポトーシスの細胞死“ferroptosis”を引き起こす。Ferroptosis は細胞内に存在する鉄に依存して引き起こされ、他の金属には依存しない。また形態や代謝、遺伝子発現の点でアポトーシスやネクローシス、オートファジーとは大きく異なっている。さらに癌細胞における ferroptosis を阻害する ferrostatin を見だし、ラットの脳切片におけるグルタミン誘導性細胞死を阻害する事を明らかにした。Erastin は、シスチン/グルタミンアンチポーター(system Xc) の阻害作用を介して、細胞のシスチンの取り込みを抑え抗酸化防御機構を抑制する事によって細胞死を引き起こす。Ferroptosis を制御する事で、腫瘍細胞の選択的な排除や神経変性を防ぐことが可能になるであろう。

参考論文

RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels.

Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, Bauer AJ, Yang WS, Fridman DJ, Wolpaw AJ, Smukste I, Peltier JM, Boniface JJ, Smith R, Lessnick SL, Sahasrabudhe S, Stockwell BR.

(Department of Biological Sciences, Columbia University)

Nature, 447, 864-868 (2007)