

生命必須元素セレンの新たな代謝制御因子の発見

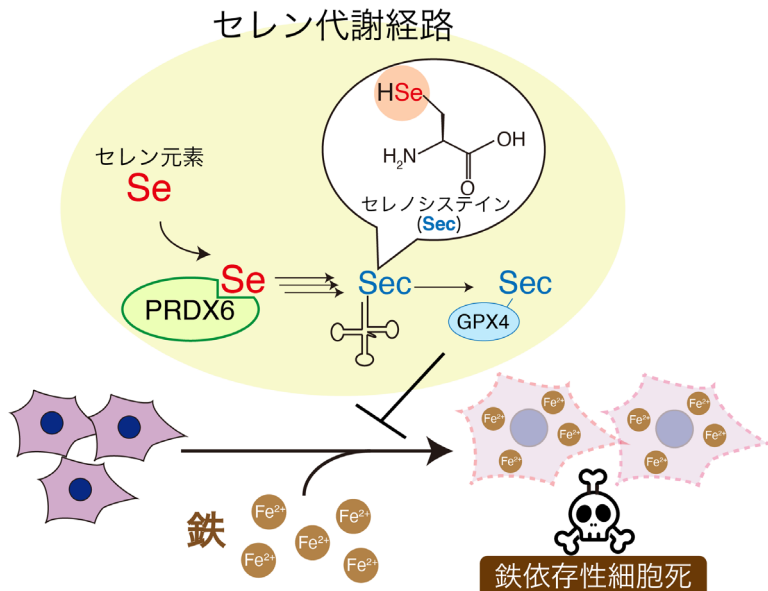
—21番目のアミノ酸・セレノシステイン合成機構の解明—

概要

藤田宏明 医学研究科特定講師、岩井一宏 同教授（プロボスト・理事・副学長）、赤池孝章 東北大学教授、小椋康光 千葉大学教授らの研究グループは、生命必須元素であるセレンの新たな代謝制御因子 PRDX6¹⁾を発見しました。セレンは、21番目のアミノ酸であるセレノシステインとして、様々な抗酸化酵素の活性中心に使用されます。PRDX6 欠損細胞ではセレノシステインを含有するタンパク質群(セレントンパク質)の発現が減少することを見出しました。

本研究グループは鉄元素によって誘導される細胞死・フェルトーシス²⁾に着目し、細胞への鉄添加のみで細胞死を誘導できる細胞を作成し、その細胞を用いて全遺伝子を対象とした制御因子の網羅的探索を行いました。その結果、細胞死抑制因子としてセレントンパク質合成系が同定されたことに注目し、新たな制御因子を探索した結果、PRDX6 を同定しました。PRDX6 はセレンと結合し、セレンの利用効率を上げるセレン輸送タンパク質として働き、フェルトーシスの重要な抑制因子である GPX4³⁾などのセレントンパク質の合成を促進することで、フェルトーシスを抑制することを見出しました。

セレントンパク質はがん細胞で発現が亢進していることが知られています。がん治療に向け、これまで様々な GPX4 阻害剤が開発されてきました。しかし、GPX4 欠損マウスは生存できないため、GPX4 阻害剤は副作用の高さが懸念されてきました。一方で、PRDX6 欠損マウスは生存可能であるため、PRDX6 阻害剤の開発は副作用の少ない抗がん剤開発へと繋がる可能性が期待されます。本研究成果は、2024年6月12日午前10時(ロンドン)に国際学術誌「Nature Structural & Molecular Biology」に掲載されました。



PRDX6 はセレノシステインの原材料となるセレンと結合し、セレンの利用効率を増加することでセレノシステイン合成を促進します。その結果、鉄依存性の細胞死フェルトーシスを抑制します。

1. 背景

鉄とセレンは近年発見された鉄依存性細胞死「フェロトーシス」の制御に重要です。セレンは 21 番目のアミノ酸であるセレノシステインとして特異的にタンパク質に取り込まれ機能を発揮します。フェロトーシスの重要な抑制因子である GPX4 もセレノシステイン含有タンパク質(セレンタンパク質)で、活性中心のセレノシステイン残基でフェロトーシスを抑制します。フェロトーシスはがんや虚血性疾患との関連から精力的に解析が行われていますが、これまでのフェロトーシス研究は GPX4 などの阻害剤によって誘導されており、「フェロ=鉄」の名称の割には鉄の側面からの研究は行われていませんでした。本研究では鉄の側面からフェロトーシスを再解析するために、細胞への鉄添加のみでフェロトーシス様の細胞死を誘導できる新たな実験系を構築し、鉄毒性の抑制因子として、新たなセレンタンパク質合成因子 PRDX6 を同定しました。

2. 研究手法・成果

細胞への鉄添加のみで細胞死を誘導できる系の構築のために、細胞内の鉄代謝制御因子に着目しました。鉄は生命にとって必須の金属ですが、過剰に存在すると毒性を発揮するため、細胞内の鉄量は鉄センサー分子である FBXL5 によって厳密に調整されています。そこで鉄過剰の細胞を作成するために、FBXL5 欠損細胞を作成したところ、細胞への鉄添加で細胞死が誘導されることを見出しました。次に鉄過剰によって誘導される細胞死のメカニズムを探索するために、全遺伝子を欠損させた制御因子の大規模スクリーニングを行いました。その結果、既知のフェロトーシス制御因子の同定に成功し、また全てのセレンタンパク質合成因子が細胞死の抑制因子として同定されたことに着目しました。セレンタンパク質合成系は生命に必須ですが、完全には解明されていません。そこで、新たな制御因子がスクリーニング結果に含まれる可能性を考慮し探索したところ、新たなセレンタンパク質合成因子 PRDX6 を同定しました。PRDX6 欠損細胞では、フェロトーシスの重要な抑制因子であるセレンタンパク質 GPX4 の発現が減少し、鉄添加のみで細胞死が誘導されることを見出しました。また PRDX6 によるセレンタンパク質合成メカニズムを探索し、PRDX6 が細胞内セレンの利用効率を上昇させ、セレンタンパク質の合成を促進することを明らかにしました。これまでセレン元素は反応性が高く細胞内の量が極めて少ないため、細胞内セレン輸送タンパク質が存在し、効率よくセレンが利用されることが考えられてきました。本研究で同定した PRDX6 が未同定のセレン輸送タンパク質ではないかと考え解析を行ったところ、PRDX6 にセレンが付加され、セレンタンパク質合成因子にセレンを運ぶセレン輸送タンパク質であることを明らかにしました。

3. 波及効果、今後の予定

抗酸化作用を持つセレンタンパク質はがん細胞で発現が亢進し、がん細胞の生存に重要であることがわかっています。本研究で同定した PRDX6 もがん細胞で発現が亢進し、PRDX6 高発現のがん患者では予後が悪いことがデータベース解析より明らかとなっています。また GPX4 欠損マウスは生まれてきませんが、PRDX6 欠損マウスは生存可能なので、PRDX6 阻害剤は GPX4 阻害剤に比べ、副作用の少ない抗がん剤開発に繋がると期待されます。また本スクリーニングでは他にもセレンタンパク質合成因子、鉄代謝制御因子と考えられる因子を発見しているので、それらを紐解いていくことで新たな生命現象の解明に繋がると期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、東北大学、千葉大学と共同で行われたものです。本研究プロジェクトは日本学術振興会・新学術領域「生命金属科学」分野の創成による生体内金属動態の統合的研究(20H05505・22H04810、研究代表者：

藤田宏明)、日本学術振興会・基盤研究(C) (22K06222、研究代表者：藤田宏明)、日本学術振興会・国際共同研究加速基金(国際先導研究) (23K20040、研究代表者：赤池孝章)、日本学術振興会・学術変革領域研究(A)「新興硫黄生物学が拓く生命原理変革」 (21H05263、研究代表者：赤池孝章)、日本学術振興会・基盤研究(S)(18H05277、研究代表者：赤池孝章)、日本学術振興会・挑戦的研究(萌芽)(22K19397、研究代表者：赤池孝章)、JST-CREST 事業「多細胞間での時空間的な相互作用の理解を目指した技術・解析基盤の創出」(JPMJCR2024、研究代表者：赤池孝章)、日本学術振興会・新学術領域「生命金属科学」分野の創成による生体内金属動態の統合的研究」(19H05722、研究代表者：小椋康光)、日本学術振興会・新学術領域「ユビキチンネオバイオロジー:拡大するタンパク質制御システム」(24112002、研究代表者：岩井一宏)、武田科学振興財団(研究代表者：岩井一宏)による助成を受けて行われたものです。

<用語解説>

1. **PRDX6** : Peroxiredoxin 6 の略。長年、抗酸化タンパク質として考えられてきたが、セレンタンパク質の合成に関与することを見出した。
2. **フェロトーシス** : 2012年に報告された鉄依存性のプログラム細胞死で、鉄による脂質過酸化によって引き起こされる。がんや神経変性疾患との関連から精力的に解析が行われている。
3. **GPX4** : Glutathione peroxidase 4 の略。グルタチオンを使用し、フェロトーシスを引き起こす過酸化脂質を抑制する唯一の酵素。

<研究者のコメント>

本研究は、鉄添加のみでフェロトーシスを誘導できる系を作成し、制御因子の探索を行いました。当初は、鉄の制御因子が主に同定される可能性を想定していましたが、セレンタンパク質の合成系の関与など多種多様な系によって鉄毒性・フェロトーシスが制御されていることがわかりました。本研究で同定した PRDX6 はがんとの関連も想定されるため、今後がんとの関連について解析を進め、阻害剤の開発なども進めることでがん克服の一助となればと期待しています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：PRDX6 augments selenium utilization to limit iron toxicity and ferroptosis (PRDX6 はセレンの利用効率を増大させることで、鉄毒性、フェロトーシスを抑制する)

著者：Hiroaki Fujita, Yu-ki Tanaka, Seiryō Ogata, Noriyuki Suzuki, Sota Kuno, Uladzimir Barayeu, Takaaki Akaike, Yasumitsu Ogra and Kazuhiro Iwai

掲載誌：Nature Structural & Molecular Biology DOI：10.1038/s41594-024-01329-z