

がん研究におけるフェロトーシス

Ferroptosis in Cancer Research



豊國 伸哉 先生

Shinya Toyokuni, MD, PhD

名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学

Department of Pathology and Biological Responses

Nagoya University Graduate School of Medicine

Excess iron in various pathology has been associated with carcinogenesis. Ferric nitrilotriacetate-induced renal cancers in wild-type rats present similar genetic alterations to those in humans. Ferroptosis is defined as a form of regulated necrosis, characterized by lipid peroxidation through high iron/sulfur(antioxidants) ratio. Considering that cancer cells generally reserve more catalytic Fe(II) than non-tumorous counterparts, many iron-induced carcinogenesis models, including asbestos-induced mesothelioma, suggest that cancer is a state of iron addiction with ferroptosis-resistance. Non-thermal plasma (NTP) is a novel physical technique that emits abundant electrons, resulting in a variety of ROS products by reaction with ambient air. Exposure of NTP to biomolecules, cells or tissues causes oxidative stress in situ, leading to DNA breaks and lipid peroxidation products, such as HNE. We found that NTP exposure is highly dependent on Fe(II) in situ, causing cancer cell-specific

ferroptosis, which was associated with autophagy activation and lysosome genesis. We are trying to visualize ferroptosis in FFPE pathology specimens with new monoclonal antibodies, which would reveal physiological function of ferroptosis. Here we discuss the possible role of ferroptosis in cancer research and the use of NTP as a novel cancer therapy.

鉄なしで生存できる独立した生命体は地球上には存在しないことからわかる

ように、生命現象において鉄は根源的な元素である。哺乳類において鉄は欠乏す

ると貧血をきたすが、逆に過剰鉄は発がんとの密接な関係がある。鉄ニトリロ三酢

酸投与により wild-type ラットに発症する腎癌はゲノム変化がヒト癌に酷似す

る。また、アスベストによる中皮腫発がんにおいても、局所の鉄過剰が極めて重

要であることが判明し、瀉血にその予防効果があることを明らかにした。未だ発

症はないが、労働環境で危惧されているカーボンナノチューブによる中皮腫発

がんもアスベストと同様の病態であることが判明している。さて、2012年の報

告を皮切りに新たな制御性壊死としてフェロトーシス ferroptosis が注目されて

いる。これは、2価鉄依存性の脂質過酸化を伴う細胞死である。その制御因子と

しては、cystine/glutamate antiporter(SLC7A11)や GPX4 など、多数のものが明

らかにされている。これはまさに鉄とイオウのバランスの問題であり、がんの起

源を暗示している。このように推論すると、がんは鉄と酸素を使用することに対

する一種の副作用とも理解でき、がん細胞は iron addiction with ferroptosis resistance を獲得している。最近開発された Fe(II)特異的なプローブによればがん細胞は非がん細胞より多量の触媒性 Fe(II)を有する。新たな治療戦略として、局所に酸化ストレスを加えることのできる低温プラズマも注目される。

## References

1) **Toyokuni S**, *et al.* Iron and thiol redox signaling in cancer. *Free Radic Biol Med* 108: 610-626, 2017. 2) Stockwell BR, **Toyokuni S**, *et al.* Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 171:273-285, 2017. 3) Ohara Y, **Toyokuni S** *et al.* Phlebotomy as a preventive measure for crocidolite-induced mesothelioma in male rats. *Cancer Sci* 109: 330-339, 2018. 4) **Toyokuni S**. Iron addiction with ferroptosis-resistance in asbestos-induced mesothelial carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 133: 206-215, 2019.