

眼トキソプラズマ症の病態に 鉄を伴う細胞死であるフェロトーシスが関与していることを発見 ～眼トキソプラズマ症の新規診断方法と治療法の確立へ～

【ポイント】

- ・眼トキソプラズマ症の患者において、硝子体液中の鉄の濃度が低下していることを示した。
- ・トキソプラズマに感染させたマウスモデルにおいて、網膜でのフェロトーシス^{※1} が起きていることを示した。
- ・鉄のキレート剤であるデフェリプロンの投与により眼トキソプラズマ症での鉄の集積の低下、網脈絡膜炎の改善が見られた。

【要旨】

国立大学法人東海国立機構 名古屋大学 大学院医学系研究科眼科学の山田和久 大学院生、兼子裕規 准教授、同研究科生体反応病理学 豊國伸哉 教授、同研究科環境労働衛生学 田崎啓 講師、国立大学法人北海道国立大学機構 帯広畜産大学 原虫病研究センター創薬研究部門先端治療学分野 西川義文 教授らの研究グループは、眼トキソプラズマ症の患者において硝子体中の鉄の濃度が低下していることを発見し、眼トキソプラズマ症のモデルマウスで網膜内への鉄の取り込みが起きており、鉄を伴う細胞死であるフェロトーシスが起きていること、また鉄のキレート剤であるデフェリプロンを使用することで眼トキソプラズマ症によるぶどう膜炎を抑制できることを明らかにしました。

トキソプラズマは南米を中心に全人類の 1/3 以上が感染しているとされるほど世界中に広く蔓延しており、その主症状のひとつとして眼トキソプラズマ症が知られています。約 24%の患者では片眼視力が少なくとも法的失明レベルまで低下する疾患で、最も信頼性の高い眼内液の PCR 検査を用いてもトキソプラズマの検出率は 3 割程度にとどまっており、医療後進地域でも施行可能な診断法と治療方法の確立が求められています。

本研究では、眼トキソプラズマ症の患者の硝子体液中の鉄の濃度が他の眼疾患と比較して有意に低下していることを発見し、LA-ICP-MS^{※2} という質量分析を行うことで、眼トキソプラズマ症患者の網膜切片およびトキソプラズマ感染マウスの眼球において、通常見られない網膜内への鉄の取り込みが亢進していることを明らかにしました。またこの鉄の取り込みにおいて、フェロトーシスが関与していることを示しました。さらにトキソプラズマ感染マウスに対してデフェリプロンの投与を行うことで、網膜内の鉄の集積が低下し、眼トキソプラズマ症の改善が認められることを確認しました。

本研究成果は「Redox Biology」2023 年 9 月 21 日付電子版に掲載されました。

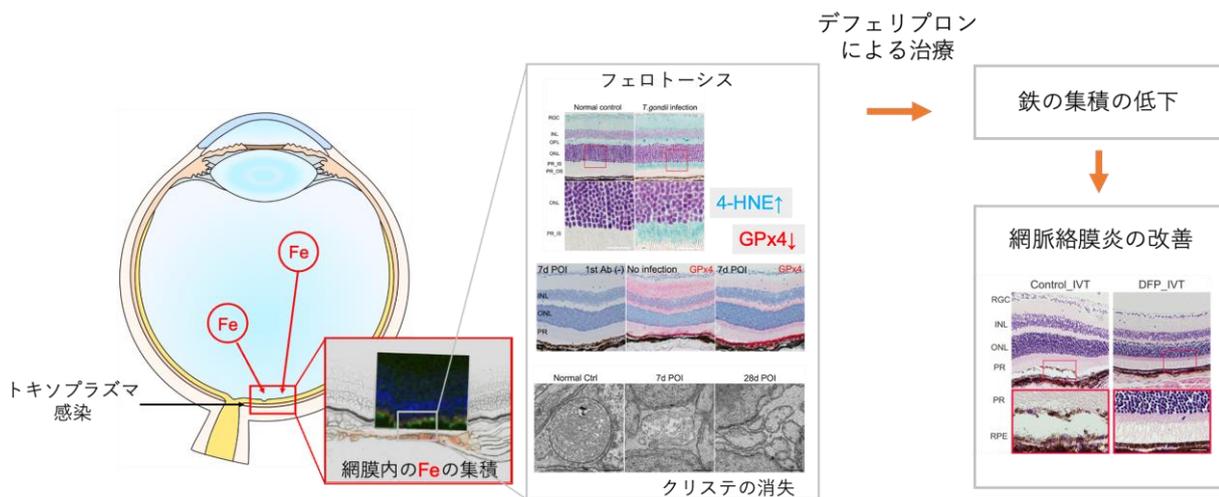
1. 背景

トキソプラズマは世界人口の 1/3 以上が感染しており、日本では成人の 20~30%が感染していると推測されるほど広く蔓延した感染症で、生または加熱不十分な豚肉や羊肉、ヤギ肉、猫の糞便などから感染します。その主症状のひとつに眼トキソプラズマ症があり、その有病率は南米で約 17%程度であり、患者の約 24%で少なくとも片眼での法的失明に至るといわれています。最も信頼性の高い前房水を用いた PCR 検査でもトキソプラズマの検出率は 3 割にとどまります。眼トキソプラズマ症の克服は世界レベルで重要な課題であり、この問題を解決するために、医療後進国でも施行可能な診断法と治療法の確立が求められています。

2. 研究成果

眼トキソプラズマ症患者の硝子体液中の鉄の濃度を測定したところ、黄斑円孔や増殖糖尿病網膜症、ウイルス感染によって起こる急性網膜壊死の患者の硝子体液中の鉄濃度と比較して有意に低下していることが判明しました。また LA-ICP-MS を用いることで、眼トキソプラズマ症のヒト網膜切片において通常認められない鉄の取り込みが起きていることが確認されました。そこでトキソプラズマ感染マウスに自然界におよそ 2%しか見られない ^{57}Fe を硝子体注射および静脈注射したところ、網膜中層から外層にかけて ^{57}Fe の集積を認めました。さらにトキソプラズマ感染マウスの網膜において 4-HNE^{※3} や MDA^{※4} の上昇といった脂質過酸化の亢進、グルタチオンペルオキシダーゼ^{※5} (GPx4) の減少、ミトコンドリアの退縮とクリステ^{※6} の減少を認めており、眼トキソプラズマ症においてフェロトーシスが誘導されていることが示唆されました。加えて鉄のキレート剤であるデフェリプロンを硝子体注射および経口投与することによって、網膜内の鉄の集積が低下し、眼トキソプラズマ症の所見が改善することを確認しました。

図 1



3. 今後の展開

本研究では眼トキソプラズマ症とフェロトーシスとの関連を世界で初めて示唆しました。眼内液の鉄を測定するという迅速かつ簡便な方法を確立することによって、PCR 検査などとは異なり、限られた医療資源、環境下でも検査、診断が可能となり、中南米諸国やアフリカ諸国などに診断法、治療法を提供することで、世界レベルでトキソプラズマ感染による失明患者を救うことを目指しています。

4. 用語説明

※1 フェロトーシス：2012年にDixonらによって報告された過酸化脂質の蓄積を特徴とする鉄依存性のプログラム細胞死。

※2 LA-ICP-MS：レーザーアブレーション ICP 質量分析法。レーザーを使用して試料を微粒子化し、生成したイオンを質量分析で測定する。

※3 4-HNE：脂質過酸化反応の終期生成物

※4 MDA：脂質過酸化分解生成物のひとつ。脂質過酸化の主要なマーカーとして知られている。

※5 グルタチオンペルオキシダーゼ：生体内で生じた過酸化物を分解し除去する主要な抗酸化酵素。

※6 クリステ：ミトコンドリアの内膜の特徴的なひだ構造。

【論文情報】

雑誌名:Redox Biology

論文タイトル:

Retinal ferroptosis as a critical mechanism for the induction of retinochoroiditis during ocular toxoplasmosis

著者名・所属名:

Kazuhisa Yamada ^a, Akira Tazaki ^b, Nanako Ushio-Watanabe ^c,
Yoshihiko Usui ^d, Atsunobu Takeda ^e, Masaaki Matsunaga ^f,
Ayana Suzumura ^a, Hideyuki Shimizu ^a, Hao Zheng ^g, Nanang R. Ariefta ^c,
Masahiro Yamamoto ^h, Hideaki Hara ⁱ, Hiroshi Goto ^d, Koh-Hei Sonoda ^e,
Koji M Nishiguchi ^a, Masashi Kato ^b, Yoshifumi Nishikawa ^c,
Shinya Toyokuni ^{g,j}, Hiroki Kaneko ^a

^a Department of Ophthalmology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, 466-8560, Japan

^b Department of Occupational and Environmental Health, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

^c National Research Center for Protozoan Diseases, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Obihiro, 080-8555, Japan

^d Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, Tokyo 160-8402, Japan

^e Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

^f Department of Public Health, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake 470-1192, Japan

^g Department of Pathology and Biological Responses, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, 466-8550, Japan

^h Department of Immunoparasitology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Osaka, Japan

ⁱ Department of Biofunctional Evaluation, Molecular Pharmacology, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, 501-1196, Japan

^j Center for Low-Temperature Plasma Sciences, Nagoya University, Furo-Cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8603, Japan

DOI: [10.1016/j.redox.2023.102890](https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102890)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Red_231004en.pdf

【関連情報】

[インタビュー記事「眼トキソプラズマ症」って聞いたことなくても、他人事ではない…!?\(名大研究フロンタイン\)](#)