

2023年7月4日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## がん細胞のフェロトーシス細胞死を誘導する薬剤の機序 DHODH 阻害薬は別の標的に効いていた

### 【発表のポイント】

- がん細胞のフェロトーシス<sup>(注1)</sup>細胞死の感受性を高める効果が報告されていた DHODH<sup>(注2)</sup>阻害薬の作用機序を解明しました。
- DHODH 阻害薬は、本来の薬剤の標的とは別の FSP1<sup>(注3)</sup>というタンパク質を標的とすることで、がん細胞のフェロトーシス感受性を高めていることを明らかにしました。
- 今後、臨床応用可能な FSP1 阻害を標的とした抗がん薬の開発へと期待されます。

### 【研究概要】

フェロトーシス (ferroptosis) は脂質酸化依存性細胞死とも呼ばれる細胞死の一種で、近年、がん細胞に対する抗がん薬の感受性などに関わることが知られています。世界的に注目を浴びている生命事象であり、がん細胞のフェロトーシス感受性を高める薬剤は、新たながん治療薬となることが期待されています。

東北大学大学院医学研究科 腎・膠原病・内分泌内科学分野 三島英換 (みしま えいかん) 非常勤講師はドイツのヘルムホルツ研究センターミュンヘンとの国際共同研究により、ジヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) 阻害薬が、なぜがん細胞のフェロトーシス感受性を高めるのか、その仕組みを明らかにしました。以前に別のグループの研究から、DHODH の働きを止める薬剤は、がん細胞のフェロトーシスの感受性を高めることが報告されていましたが (Mao et al, Nature 2021)、その機序には疑問が残っていました。今回の研究から、DHODH 阻害剤によるフェロトーシス感受性増強作用は、薬剤の本来の標的である DHODH そのものの阻害ではなく、別のフェロトーシスの制御タンパク質である FSP1 を阻害する作用を介したものであることを突き止めました。これらの発見は、がん細胞のフェロトーシスの制御機構における FSP1 の重要性を確認するものであるとともに、臨床応用可能な FSP1 阻害剤を有効ながん治療薬として開発する今後の研究につながることを期待されます。

本成果は、2023年7月5日 (英国標準時 16時) に国際学術誌 Nature 誌の Matters Arising<sup>(注4)</sup> のセクションに掲載されます。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

フェロトーシス (Ferroptosis) は脂質酸化依存性細胞死とも呼ばれる細胞死の一つで、細胞膜成分のリン脂質の過酸化をきっかけとして引き起こされます。フェロトーシスは近年、がん細胞に対する抗がん薬の感受性などに関与することが知られており、世界的に注目を浴びている生命事象であるとともに、細胞のフェロトーシスに対する感受性を増強させる薬剤が、新たながん治療薬となることが期待されています。

2021年に他の研究グループから、DNA合成に必要な核酸の一種であるピリミジンの合成に関わる酵素であるジヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) の阻害薬 (例: ブレキナール<sup>(注5)</sup>) が、がん細胞のフェロトーシス感受性を高めることが報告されていました (参考文献 1)。しかし、この研究では、高濃度の DHODH 阻害剤が使用されたため、フェロトーシスにおける DHODH の実際の役割および、なぜ DHODH 阻害薬がフェロトーシス感受性を増強するかの機序について疑問が残っていました。

### 今回の取り組み

今回、東北大学大学院医学研究科 腎・膠原病・内分泌内科学分野 三島英換 (みしま えいかん) 非常勤講師とドイツのヘルムホルツ研究センターミュンヘンとの研究チームは、DHODH が別のフェロトーシス抑制タンパク質である FSP1 と同じくコエンザイム Q10<sup>(注6)</sup> の還元酵素であることから着想を得て、DHODH 阻害剤であるブレキナールなどのフェロトーシス感受性増強効果が、FSP1 の阻害を介したものであるかどうかを検討しました。その結果、ブレキナールを含む DHODH 阻害剤は、高濃度ではオフターゲット効果<sup>(注7)</sup> として FSP1 も同様に阻害することを明らかにしました。さらに、これらの DHODH 阻害剤のフェロトーシス増強作用は、DHODH そのものの阻害ではなく、実は FSP1 の阻害作用を介した効果あることを突き止めました。また本研究では、フェロトーシス抑制タンパク質として重要な作用を持つタンパク質であるグルタチオンペルオキシダーゼ 4 (GPX4)<sup>(注8)</sup> は、細胞質型の GPX4 がフェロトーシス抑制作用を発揮するが、ミトコンドリアマトリックス型の GPX4 はフェロトーシス抑制効果に乏しいという知見も得られました。

これらの結果は、DHODH 阻害剤によるがん細胞のフェロトーシス感受性増強作用の真の標的タンパク質を同定したとともに、FSP1 と GPX4 ががん細胞を含む細胞のフェロトーシスを制御する主なシステムである一方、DHODH 自体のフェロトーシスの制御に果たす役割は大きくないことを示しました。

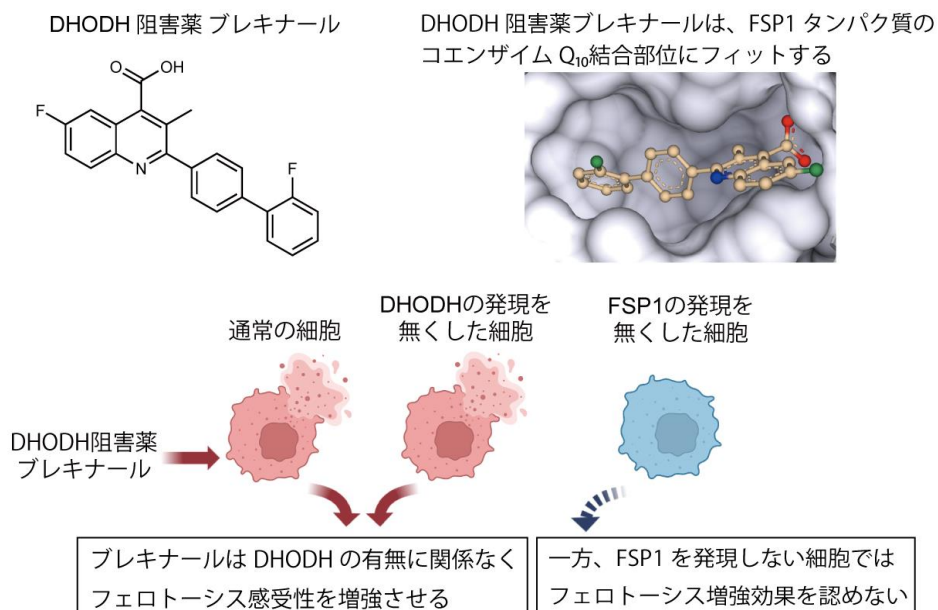
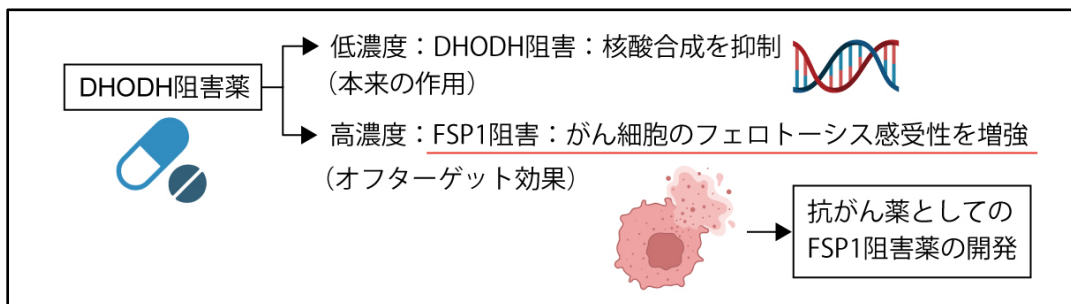
## 今後の展開

フェロトーシスを抑制する効果がある FSP1 の機能を阻害するによって、がん細胞のフェロトーシスの感受性を高めことは、抗がん薬の新しい作用機序として期待されています。しかし、ヒトの生体で利用可能な FSP1 阻害剤はまだ開発途上の段階です。一方、DHODH 阻害剤はすでに、白血病などのがんに対する治療薬としての治験がすでに行われています。今回の研究により、DHODH 阻害薬のいくつかは FSP1 阻害剤としても作用することが判明したため、本研究の知見は、新規がん治療薬としての FSP1 阻害薬の今後の開発・進展に寄与すると期待されます。

また、同研究グループは、同掲載号の Nature 誌（7月6日号）に、生体内で有効な新たな FSP1 阻害薬である“icFSP1”を報告し、この薬が FSP1 の相分離<sup>(注9)</sup>を引き起こすことでがん細胞のフェロトーシスを促進させ、抗がん作用を示すという革新的な機序も明らかにしています（参考文献 2. Nakamura et al. Nature 2023）。

このように、FSP1 を標的としてフェロトーシスを制御することが、がんに対する注目すべき治療戦略としてさらに研究されていくことが期待されます。

図：今回の論文の概説



支援：本研究は、科学研究費助成事業（JP20KK0363）などの支援により行われました。

#### 【用語解説】

- 注1. フェロトーシス (Ferroptosis) : 2012年に新たに提唱された、アポトーシスとは異なる制御性の細胞死の型の一つ。脂質酸化細胞死とも呼ばれ、細胞膜成分のリン脂質の過酸化によって引き起こされる細胞死。治療抵抗性のがん細胞は、フェロトーシスに対する感受性が高くなっていることが報告されている。
- 注2. DHODH : ジヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ。ミトコンドリア内膜に存在する酵素であり、DNA合成に必要な核酸の一種であるピリピミジンの合成に必要なタンパク質。
- 注3. FSP1 : フェロトーシスサプレッサープロテイン 1。細胞内ミトコンドリア外の CoQ10 を還元する酵素。フェロトーシスを抑える働きがある酵素として本研究の責任著者でもある Conrad 博士らによって2019年に報告された。
- 注4. Matters Arising : Nature 誌に以前に掲載された原著論文に対して、極めて興味深くタイムリーな議論や説明について、正式な査読プロセスを経てオンライン掲載される Nature 誌の出版形式。
- 注5. ブレキナール : DHODH の強力かつ選択的な阻害薬。
- 注6. コエンザイム Q10 : CoQ10 やユビキノンとも呼ばれミトコンドリア内では電子伝達体として働くとともに、ミトコンドリア外では還元型 CoQ10 が脂質ラジカルに対する抗酸化物質として働き、フェロトーシスを抑制する働きを持つ。
- 注7. オフターゲット効果 : 酵素阻害薬や分子標的薬などで、本来の標的（オンターゲット）とは異なる別の分子（オフターゲット）を阻害、あるいは活性化してしまう効果。通常は好ましくない副作用の原因となるが、予期しない新たな薬理作用や創薬標的の発見につながることもある。
- 注8. GPX4 : グルタチオンペルオキシダーゼ 4。過酸化脂質を還元して解毒する役割を持つ酵素。
- 注9. 相分離 : 水と油が液体内で分かれるように、ある種のタンパク質が生体内で別のタンパク質と分離される物理化学的な現象のこと。

#### 【参考文献】

1. Mao et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer. Nature 2021;593:586.
2. Nakamura et al. Phase separation of FSP1 promotes ferroptosis. Nature 2023. DOI: 10.1038/s41586-023-06255-6.

### 【論文情報】

Title : DHODH inhibitors sensitize to ferroptosis by FSP1 inhibition.

Authors : Eikan Mishima\*, Toshitaka Nakamura\*, Jiashuo Zheng\*, Weijia Zhang, André Santos Dias Mourão, Peter Sennhenn & Marcus Conrad# (\*equally contributed, #corresponding author)

タイトル: DHODH 阻害薬は FSP1 の阻害を介してフェロトーシス感受性を高める

著者 : 三島英換\*, 中村俊崇\*, Jiashuo Zheng\*, Weijia Zhang, André Santos Dias Mourão, Peter Sennhenn & Marcus Conrad# (\*共同筆頭著者, #責任著者)

掲載誌 : Nature

DOI: 10.1038/s41586-023-06269-0

URL: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06269-0>

### 研究者情報

東北大学大学院医学系研究科 腎・膠原病・内分泌内科学分野

非常勤講師 三島英換 (みしま えいかん)

研究者 <https://researchmap.jp/7000005555>

研究室 <https://www.med.tohoku.ac.jp/laboratory/view/16>

<https://www.conradlaboratory.com/>

#### 【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

腎・膠原病・内分泌内科学分野 非常勤講師

(兼) ヘルムホルツ研究センター 上級研究員[ドイツ]

三島英換 (みしま えいかん)

E-mail: [eikan@med.tohoku.ac.jp](mailto:eikan@med.tohoku.ac.jp)

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科 広報室

東北大学病院 広報室

TEL : 022-717-8032

FAX : 022-717-8187

E-mail : [press@pr.med.tohoku.ac.jp](mailto:press@pr.med.tohoku.ac.jp)