



第 479 回 つくば分子生命科学セミナー

TSUKUBA MOLECULAR LIFE SCIENCE SEMINAR

演題：赤血球から抗老化フェロトーシスまで：BACH1 遺伝子ネットワークによる鉄制御と病態

演者：五十嵐 和彦 先生（東北大学 医学系研究科 生物化学分野・教授）

日時：2024 年 7 月 26 日（金） 17:00-18:30

会場：健康医科学イノベーション棟 8 階講堂

要旨：鉄はほぼ全ての生命体に必須の金属であり、ヘムや鉄硫黄クラスターとして様々なタンパク質に結合し、酸素運搬、電子伝達、光合成、酸化還元反応、細胞増殖、DNA 修復などに関わる。酵母では、ヘムの低下によるエネルギー代謝の破綻が NAD⁺-Sirtuin 経路と並んで老化の原因となる。ヒトを構成する細胞の中で赤血球が 8 割強を占めることも、鉄の重要性を端的に示す。その一方で、遊離鉄は酸素を活性酸素種に代謝することで、生命体に対する強い毒性も呈する。その作用の一つが鉄依存性細胞死フェロトーシスであると考えられ、様々な病態に関わることが次々と報告され、もはやフェロトーシスが関与しない病態はないとも言える状況になりつつある。このような鉄の二面性は選択圧となり、鉄代謝の多層的でダイナミックな制御系の進化をもたらしてきたと考えられる。ヒトを含む高等生物では、Iron Regulatory Protein (IRP1/IRP2) によるフェリチンやトランスフェリン受容体などの転写後制御が研究の焦点となっているが、我々は転写因子 BACH1 がヘムセンサーとしてグロビン遺伝子を制御することを見だし、これを契機として、鉄代謝を制御する BACH1 遺伝子ネットワークの全体像の解明に取り組んできた。その機能は赤血球系にとどまらず、様々な臓器・組織でもヘムセンサーとして働き、鉄関連遺伝子の発現と鉄の利用を制御する。逆に、BACH1 の機能が亢進すると、フェリチン遺伝子などの転写抑制により細胞内遊離鉄が上昇し、グルタチオン合成経路遺伝子群の転写抑制によりグルタチオン濃度は低下し、細胞はフェロトーシスへと陥る。フェロトーシス細胞の詳細な観察から、フェロトーシスは周辺に伝播し増幅され、死に近づいている細胞からは FGF21 などが分泌され、健全な細胞の増殖を促進し、細胞老化を抑制し、個体では寿命延長に作用することを見いだした。この抗老化フェロトーシスの詳細を紹介し、さらに鉄代謝のがん化などへの関与も討論したい。

参考文献

1. Nishizawa *et al.*, *Cell Rep.*, 43, 114403, 2024
2. Irikua *et al.*, *J. Biochem.*, 174, 239-252, 2023
3. Nishizawai *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 295, 69-82, 2020

本セミナーは、医学学位プログラム（博士）「医学セミナー」（担当：専攻各教員）、及び、フロンティア医科学学位プログラム（修士）「医科学セミナーII」（担当：入江賢児）の関連セミナーに相当します。

連絡先：筑波大学医学医療系 小林 麻己人（内線 8454、makobayash@md.tsukuba.ac.jp）

【筑波分子医学協会（TSMM）主催】 HP：<http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/tsmm/>

協会代表：筑波大学医学医療系 入江賢児 TSMM セミナー担当：筑波大学医学医療系 岡田拓也