

・フェロトーシス

フェロトーシス(ferroptosis)は、非神経細胞においてエラスチンにより誘導される制御しうる非アポトーシス性細胞死として当初発見された、脂質の過酸化および鉄イオン要求性を特徴としている[15]。エラスチンはRAS 変異型がん選択的低分子抗がん剤で、シスチン-グルタミン酸アンチポーター (X_c^- :cystine-glutamate antiporter) を阻害し グルタチオン (GSH) 細胞内プールを枯渇させる。神経細胞においてエラスチンと同様にグルタミン酸も X_c^- を阻害する。細胞内でグルタミン酸は GSH レベルおよびグルタチオン過酸化酵素 4 (GPX4) 活性を低下させる。相反的にグルタミン酸は 12/15-lipoxygenase (LOX) 活性を上昇させ Fenton 反応を介して RO^\cdot , HO^\cdot と H_2O_2 を含む ROS を産生させる。さらに NADPH oxygenase (NOX), xanthine oxidases, Cyt P-450, および superoxide dismutase (SOD) も H_2O_2 レベルを上昇させる。GPX は H_2O_2 を還元し 2 分子の H_2O と GSSG を産生するのに対し、GPX4 は 2 分子の GSH を使って $ROOH$ を還元し ROH , H_2O と GSSG を産生する。かくしてグルタミン酸はカパーゼ非依存的にミトコンドリア機能を障害する[16]。 BID は ATP 合成を含むミトコンドリア機能の障害[17]およびミトコンドリア AIF の核への有害転移[18]を媒介する。フェロトーシスは、アポトーシス・ネクロトーシス・オートファジー細胞死とは形態学的・生化学的・遺伝学的に異なっている (Table 1)。フェロトーシスでは、ミトコンドリア自体は縮退し膜密度は増しクリステは縮小している。遺伝学的に GPX4 の発現は抑制され、ミトコンドリア外膜は破壊されるが核クロマチンは凝集しない。

フェロトーシスには MAPK 経路が寄与している。哺乳類 MAPK は extracellular signal-regulated kinase (ERK), p38 及び c-Jun N-terminal kinase (JNK) の 3 種に分類される。Ras 変異型癌細胞において Ras/Raf/MEK/ERK 経路を抑制するとエラスチンによるフェロトーシスが観察されなくなる[19]。しかしながら、白血球においては ERK ではなく JNK 及び p38 がエラスチンによるフェロトーシスでは重要のようである。HL-60 細胞において JNK 阻害剤 (SP600125) 及び p38 阻害剤 (SB202190) はエラスチン細胞毒性を軽減した[20]ので、細胞種によって MAPK 経路のフェロトーシスへの関与が変わっていると考えられる。