

2022年8月4日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学大学院医工学研究科
東北大学大学院農学研究科
東北大学病院

ビタミン K の新たな作用とその還元酵素を発見 50 年来の謎を解明

【発表のポイント】

- 血液凝固に関連する作用が知られているビタミン K に、フェロトーシス(脂質酸化細胞死)^{注1}を強力に防ぐ作用があることを新たに発見。
- 還元型のビタミン K が抗酸化物質として働き、脂質の酸化を抑えることで細胞死を抑制することがわかった。
- さらに 50 年以上正体が不明であったビタミン K を還元する酵素を同定した。

【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つで、近年、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患や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います。世界的に注目を浴びている生命事象であるとともに、これらの病気の治療薬の標的となることが期待されています。

東北大学大学院医学系研究科 腎・膠原病・内分泌学分野 三島英換(みしま えいかん)非常勤講師、医工学研究科 阿部高明(あべ たかあき)教授、農学研究科の伊藤隼哉(いとう じゅんや)助教、仲川清隆(なかがわ きよたか)教授らはドイツ・ヘルムホルツセンターミュンヘンとの国際共同研究により、ビタミン K にはフェロトーシスを強力に防ぐ作用があることを新たに発見しました。さらに、これまで 50 年以上その正体が不明であったビタミン K を還元する酵素を同定しました。これまで、抗凝固薬^{注2}として広く使用されているワルファリン^{注3}中毒時にビタミン K の投与がなぜ解毒剤となるのかは謎でしたが、本研究によりそのメカニズムが明らかとなりました。さらに本研究成果は、フェロトーシスが関わる様々な病気の治療薬の開発や応用へと発展することが期待されます。

本成果は、2022年8月3日(英国標準時16時)に国際学術誌「Nature」にオンライン掲載されました。

【研究内容】

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、脂質ラジカル^{注4}に起因する細胞膜成分のリン脂質の過酸化によって引き起こされます。フェロトーシスは近年、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患や虚血再灌流時の臓器障害、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、これらの病気の治療薬の標的となることが期待されています。フェロトーシスを防ぐ生体内の経路としては、酸化した脂質を無害化する酵素 GPX4^{注5}、コエンザイム Q10(ユビキノ^{注6})を還元して脂質ラジカルを捕捉する酵素 FSP1^{注7}が知られています。またフェロトーシスを抑える生体内の抗酸化物質としてビタミン E が知られています。現在、世界的にフェロトーシスを制御する新たなメカニズムや生体内代謝物が探索されています。

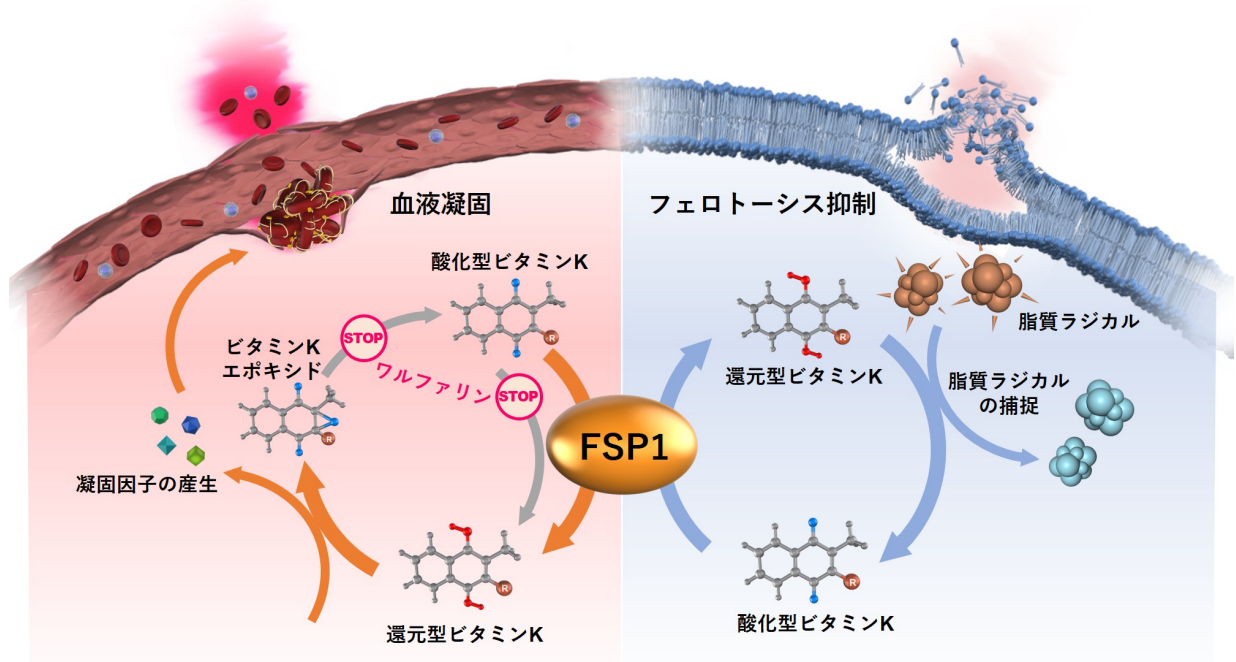
今回、東北大学大学院医学系研究科 腎・膠原病・内分泌学分野 三島英換(みしま えいかん)非常勤講師、医工学研究科 阿部高明(あべ たかあき)教授、農学研究科 伊藤隼哉(いとう じゅんや)助教、仲川清隆(なかがわ きよたか)教授らとドイツ・ヘルムホルツセンターミュンヘンとの国際共同研究で、ビタミン K が関与する経路がフェロトーシスを防いでいることを明らかにしました。

研究グループは、まず、フェロトーシスを起こす細胞(GPX4 欠損細胞)を使って、フェロトーシスを抑える作用を有するビタミン化合物を探索しました。その結果、ビタミン E 以外にもビタミン K(フィロキノ^{注8}、メナキノ^{注9}-4)にフェロトーシスを抑える作用があることを見つけました。なかでもビタミン K2としても知られるメナキノ^{注9}-4はビタミン E よりも低い濃度でもフェロトーシスを抑える作用を持っていることを明らかにしました。また、フェロトーシスによる肝障害や腎障害を引き起こすマウスにメナキノ^{注9}-4を投与することで、臓器障害が軽減することができました。

次に、ビタミン K がフェロトーシスを防ぐメカニズムを検討した結果、ビタミン K 自身に抗酸化作用はないものの、還元型のビタミン K が強い抗酸化物質として働き、脂質ラジカルを捕捉することでフェロトーシスを防ぐがわかりました。さらに、そのビタミン K を還元する酵素は、これまでコエンザイム Q10の還元酵素として知られていた FSP1であることを明らかにしました。また、ビタミン K の従来役割である血液凝固に関わるビタミン K 代謝サイクルにおける FSP1 の働きを検討した結果、FSP1 はこれまで 50 年以上その正体が同定されていなかったワルファリン非依存性のビタミン K 還元酵素であることがわかりました。この酵素の発見は、血液凝固に関わるビタミン K 代謝サイクルに残された最後の謎を解き明かしたとともに、抗凝固薬であるワルファリンが過剰に効きすぎた中毒時になぜビタミン K が解毒剤となるのか、その分子メカニズムを解明した重要な報告です。

結論:本研究によって 50 年以上不明であったビタミン K 還元酵素が FSP1 であることを同定し、この酵素を介して変換された還元型のビタミン K が抗酸化物質として働き、脂質の酸化を抑えてフェロトーシスを防ぐことがわかりました(下図)。フェロトーシスが関係する病気(アルツハイマー病など)に対して、ビタミン K のフェロトーシスを防ぐ作用に基づいた新たな治療法の開発の糸口になることが期待されます。また、フェロトーシスは進化の過程での最も古いタイプの細胞死の一種と考えられているため、地球上の生命進化における生体内のビタミン K の役目について新たな側面からの解明が期待されます。

図:FSP1 を介したビタミン K の血液凝固作用とフェロトーシスを抑える作用



(左) 血液凝固に関わるビタミン K の作用。ビタミン K は、酸化型ビタミン K→還元型ビタミン K→ビタミン K エポキシドへと変換される回路をまわることで、血液の凝固に必要なタンパク質(凝固因子)が作られ、出血した際に血を止める役割を果たす。ワルファリンはこのビタミン K サイクルをとめることで凝固因子が作られなくなるため血を固まりにくくする。ワルファリンが効いている状態でも、ビタミン K は FSP1 の働きによって還元型ビタミン K へと変換する経路があるため、ワルファリン中毒になった時でもビタミン K を投与することで凝固因子がつくられ止血可能な状態にできる。

(右) ビタミン K によるフェロトーシスの抑制。酸化型ビタミン K は FSP1 の働きによって還元型ビタミン K に変換される。還元型ビタミン K は脂質ラジカルを捕捉することでフェロトーシスを抑えるとともに、酸化型ビタミン K に戻り再び FSP1 によって還元される。

支援:本研究は、科学研究費助成事業(20KK0363, 20K20604, 20H00493)、日本医療研究開発機構(AMED)(JP21zf0127001, JP21gm0910013)、上原記念生命科学財団、日本心臓財団、渡邊財団、日本応用酵素協会、東北大学男女共同参画推進センター(TUMUG)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(脂質酸化細胞死):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。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。脂質過酸化は酸化ストレスによっても生じるためビタミンEなどの抗酸化物質によって抑えられる。
- 注2. 抗凝固薬:ワルファリンをはじめとする血を固まりにくくする薬。
- 注3. ワルファリン:ビタミンK エポキシド還元酵素の阻害剤であり、ビタミンK サイクルをストップし血液凝固に対するビタミンKの作用を止めることで血を固まりにくくする薬。血栓症や塞栓症の予防のために広く使用される。
- 注4. 脂質ラジカル:脂質の過酸化によって生成する反応性の高い物質。蓄積すると脂質過酸化の連鎖反応を引き起こし、最終的にフェロトーシスが引き起こされる。
- 注5. 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6. コエンザイム Q10(CoQ10):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(ユビキノール)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. FSP1:フェロトーシスサプレッサープロテイン 1。ミトコンドリア外の細胞内で CoQ10(ユビキノン)を還元する酵素。
- 注8. フィロキノン:ビタミン K1 と呼ばれ緑黄色野菜に含まれるビタミン K。
- 注9. メナキノン-4:ビタミン K2 と呼ばれ動物性食品に含まれる他、生体内でフィロキノンから変換される。

【論文情報】

Title: A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor

Authors: Eikan Mishima*, Junya Ito, Zijun Wu, Toshitaka Nakamura, Adam Wahida, Sebastian Doll, Wulf Tonnus, Palina Nepachalovich, Elke Eggenhofer, Maceler Aldrovandi, Bernhard Henkelmann, Ken-ichi Yamada, Jonas Wanninger, Omkar Zilka, Emiko Sato, Regina Feederle, Daniela Hass, Adriano Maida, André Santos Dias Mourão, Andreas Linkermann, Edward K. Geissler, Kiyotaka Nakagawa, Takaaki Abe, Maria Fedorova, Bettina Proneth, Derek A. Pratt & Marcus Conrad* (*Corresponding authors)

タイトル: 非古典的ビタミン K サイクルは強力なフェロトーシス抑制因子である

著者名: 三島英換*, 伊藤隼哉, Zijun Wu, 中村俊崇, Adam Wahida, Sebastian Doll, Wulf Tonnus, Palina Nepachalovich, Elke Eggenhofer, Maceler Aldrovandi, Bernhard Henkelmann, 山田健一, Jonas Wanninger, Omkar Zilka, 佐藤恵美子, Regina Feederle, Daniela Hass, Adriano Maida, André Santos Dias Mourão, Andreas Linkermann, Edward K. Geissler, 仲川清隆, 阿部高明, Maria Fedorova, Bettina Proneth, Derek A. Pratt & Marcus Conrad* (*責任著者)

雑誌名: Nature

DOI: 10.1038/s41586-022-05022-3

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・内分泌学分野
非常勤講師

(現: ヘルムホルツ研究センター客員研究員[ドイツ])

三島英換(みしま えいかん)

E-mail: 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