

## フェロトーシスに高感受性を示すがん細胞の特性

永澤生久子

フェロトーシスは、過酸化脂質の蓄積に特徴付けられる細胞死の一種である。細胞はフェロトーシスを回避するために、酸化リン脂質を還元する酵素であるリン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼ (GPX4) を働かせて、過酸化脂質の蓄積を抑制している。がん研究においては、2017年に、HER2やBRAFに対するキナーゼ阻害剤を数日間暴露したがん細胞が遺伝子変異や増幅を伴わない薬剤抵抗性状態を呈し (“persister cell”)、この状態の細胞はGPX4阻害=フェロトーシス誘導に対し脆弱であることが報告され、GPX4阻害の治療標的分子としての可能性が大きな話題となった。しかしながら、本来どのようながん細胞がフェロトーシス誘導に対し感受性を示すのかはこれまであまり明らかにされていなかった。今回紹介する論文では“clear-cell (淡明細胞、明細胞)”の形態を有するがん細胞がGPX4阻害に対する感受性が高く、その脆弱性のドライバーとなっているのは低酸素応答因子であるHIFの経路であることが見出された。Clear-cellの形態を有するがんは、現在のがん治療法では十分な治療効果が得られてないため、今回の論文で新たな治療法のヒントが示されたことは非常に興味深い。

## 紹介論文

**A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis.**

Zou Y, Palte MJ, Deik AA, Li H, Eaton JK, Wang W, Tseng YY, Deasy R, Kost-Alimova M, Dančik V, Leshchiner ES, Viswanathan VS, Signoretti S, Choueiri TK, Boehm JS, Wagner BK, Doench JG, Clish CB, Clemons PA and Schreiber SL.

*Nature Communications* 2019 Apr 8; 10:1617.

**Abstract**

Clear-cell carcinomas (CCCs) are a histological group of highly aggressive malignancies commonly originating in the kidney and ovary. CCCs are distinguished by aberrant lipid and glycogen accumulation and are refractory to a broad range of anti-cancer therapies. Here we identify an intrinsic vulnerability to ferroptosis associated with the unique metabolic state in CCCs. This vulnerability transcends lineage and genetic landscape, and can be exploited by inhibiting glutathione peroxidase 4 (GPX4) with small-molecules. Using CRISPR screening and lipidomic profiling, we identify the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway as a driver of this vulnerability. In renal CCCs, HIF-2 $\alpha$  selectively enriches polyunsaturated lipids, the ratelimiting substrates for lipid peroxidation, by activating the expression of hypoxia-inducible, lipid droplet-associated protein (HILPDA). Our study suggests targeting GPX4 as a therapeutic opportunity in CCCs, and highlights that therapeutic approaches can be identified on the basis of cell states manifested by morphological and metabolic features in hard-to-treat cancers.