

# 息から病気を検知する

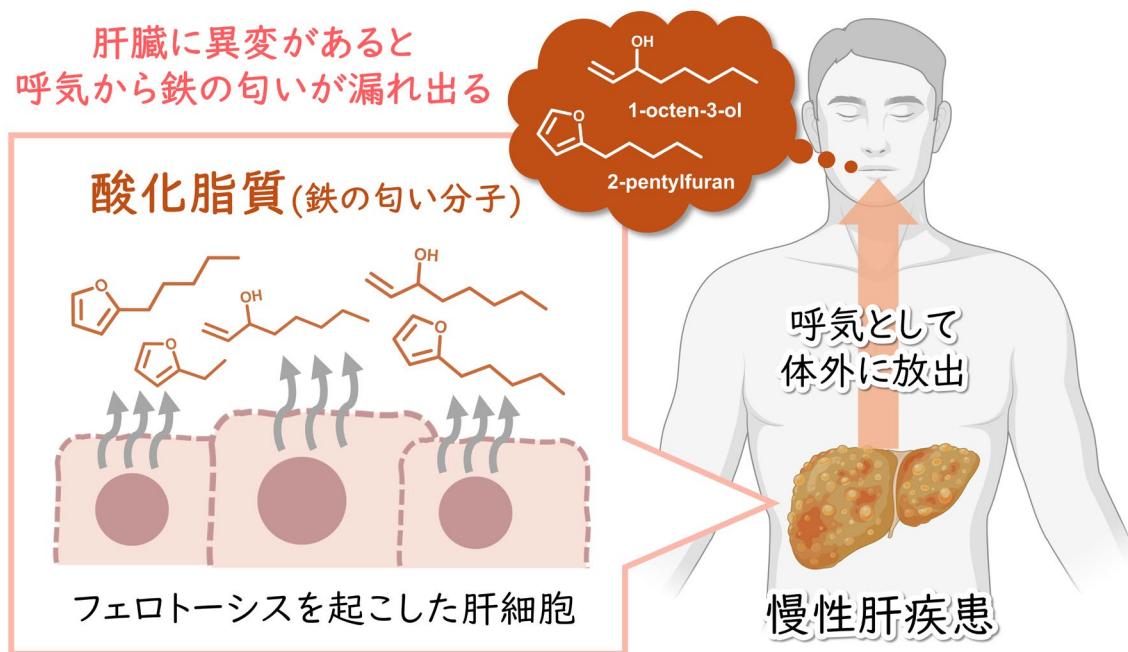
## —鉄の匂いが教える肝臓の異変—

### 概要

私たちの体の中では、鉄の働きによって細胞が壊れる「脂質の酸化」が起こることがあります。これが進むとフェロトーシス<sup>#1</sup>と呼ばれる細胞死が起き、肝臓などさまざまな病気の原因になることが知られています。ところが、これまでフェロトーシスを体の中で直接調べるには、肝臓の一部を取り出すような体に負担の大きい検査が必要でした。

京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センターの松岡悠太 特定助教、杉浦悠毅 特定准教授らの研究グループは、慶應義塾大学医学部スポーツ医学総合センターの勝俣良紀専任講師、同内科学教室(消化器)の中本伸宏准教授、公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 消化器センター 井口公太副部長らとの共同研究により、フェロトーシスが進むと「鉄の匂い分子」として知られる特殊な物質がガスとして細胞から放出されることを発見しました。この分子は、肝臓病のマウスだけでなく、脂肪性肝疾患の患者さんの呼気(吐いた息)からも検出されました。つまり、息を調べるだけで病気の進行を知ることができる可能性が示されたのです。この研究は、体に負担をかけずにリアルタイムで病気を調べられる新しい診断法につながると期待されます。

本研究成果は、2025年9月2日に蘭国の国際学術誌「Redox Biology」にオンライン掲載されました。



図：本研究成果の概略図

## 1. 背景

私たちは息をするときに、1000種類以上の揮発性有機化合物<sup>※2</sup> (volatile organic compounds: VOCs) という小さな分子を外に出しています。これは血液や尿と同じように、体の中の代謝の情報をたくさん含んでいます。そのため、VOCs を調べることで病気を体に負担をかけず（非侵襲的に）診断できる可能性があります。

脂質の酸化：脂質過酸化反応<sup>※3</sup>は、呼気中 VOCs の主要な生成機構の一つです。細胞膜に含まれる多価不飽和脂肪酸<sup>※4</sup>が、活性酸素や鉄の作用で酸化されることで「揮発性酸化脂質 (volatile oxidized lipids: VOLs)」が生じます。これらは細胞の外に出て、血液を通り、最終的に息の中に含まれて排出されます。この酸化が加速すると細胞膜が壊れ、「フェロトーシス」と呼ばれる脂質過酸化依存的な細胞死が引き起こされます。フェロトーシスは肝臓や心臓、腎臓など多くの病気に関係していることが知られています。もし呼気中の VOLs を調べられれば、フェロトーシスやそれに関連する病気の進行を息からモニターできる可能性があります。

しかしこれまで、①フェロトーシスでどんな VOLs が作られるかは不明、②微量の VOLs を精密に測る技術がなかった、という理由で、研究はほとんど進んでいませんでした。つまり、呼気による病気診断の大きな可能性は示されていたものの、そのカギとなる分子の正体は謎のままだったのです。

## 2. 研究手法・成果

研究チームは、独自に開発した「oxidative volatolomics<sup>※5</sup>」という新しい分析技術を用いて、フェロトーシスが進行した際に細胞から放出される揮発性分子を詳しく解析しました。その結果、鉄による脂質の酸化で生じる 2 種類の分子、1-octen-3-ol と 2-pentylfuran を見つけました。これらは実は「鉄の匂い分子」と呼ばれるもので、血が出たときや金属に触れたときに感じる独特の匂いの正体のひとつでもあります。これらの分子は、フェロトーシスが進むと空気中に増えることが確認されました。さらに、マウスを使った急性肝不全や慢性肝臓病のモデルでも、同じ分子が肝臓や呼気中で増えることが分かり、細胞での現象が生きた体でも起きていることが示されました。さらに研究チームは、この知見を人に応用しました。健常者、代謝異常関連脂胞性肝疾患<sup>※6</sup> (MASLD) 患者、肝硬変患者の呼気を調べたところ、患者の息には 1-octen-3-ol と 2-pentylfuran が多く含まれていました。特に 2-pentylfuran は肝臓の線維化や機能を示す血液検査の値と強く関連し、肝生検で調べた酸化脂質の量とも一致していました。つまり、息の中の分子が肝臓の酸化ストレスを正しく反映していることがわかったのです。この成果は、①これまで必要だった肝生検に代わる方法になる可能性、②大規模な検診や病気の進行度チェックといった応用につながると期待されます。特に、世界中で患者が増えている MASLD にとっては、大きな前進となります。

## 3. 波及効果、今後の予定

フェロトーシスは、肝臓や心臓、腎臓などさまざまな病気に関わる細胞死の一種であり、この仕組みを標的とした新しい薬の研究も進められています。しかし、その中心となる「脂質の酸化」を人の体の中で直接調べるには、これまで組織を採取する必要があり、大きな負担を伴うため研究が限られていました。

今回の研究では、細胞や動物実験を通じてフェロトーシスに特有の揮発性分子を見つけ、高精度に解析できる技術を確立しました。この成果によって、これまで血液検査や組織検査では得られなかつた情報を、呼気という負担の少ない方法で得られる可能性が示されました。

この新しい呼気バイオマーカー技術は、フェロトーシスに関連する病気をより早い段階で発見したり、進行をモニターしたりできる画期的な手段となることが期待されます。今後は臨床応用に向けて、さらに検証や開発が進められます。

#### 4. 研究プロジェクトについて

- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）肝炎等克服実用化研究事業、呼気によるNASH早期スクリーニング技術、24fk0210159h0001（JP24ym0126806、23zf0127007s0102、JP23zf0127003、22fk0108511h0001、JP23gm1210009、JP25gm2010001）
- ・日本学術振興会 科学研究費助成事業（JSPS KAKENHI）（23K06080、22H02833）
- ・科学技術振興機構（JST）（JPMJCR24T1、JPMJCR24T6）
- ・ムーンショット型研究開発事業（25zf0127003、25zf0127007）

#### <用語解説>

- ※1: **フェロトーシス**: 鉄の作用によって脂質が強く酸化され、その結果として細胞が壊れる新しいタイプの細胞死。がんや肝臓病など、さまざまな疾患に関わることが分かってきています。
- ※2: **揮発性有機化合物**: 常温で容易に気化する性質をもつ有機化合物の総称。数百から数千種類が存在し、自然界や生活環境、さらには人間の体内でも生成されます。呼気や皮膚ガスなどからも放出され、体内的代謝状態や疾患に由来する成分を含むため、非侵襲的なバイオマーカーとして注目されています。
- ※3: **脂質過酸化反応**: 脂質が酸素と反応して酸化される現象。特に細胞膜の脂質が酸化されると細胞の働きが損なわれ、病気の原因になることがあります。
- ※4: **多価不飽和脂肪酸**: 分子内に二重結合を複数有する脂肪酸。体に必要な栄養素ですが、酸化されやすく、酸化されると細胞障害や炎症の原因になります。
- ※5 **oxidative volatolomics**: 研究チームが開発した最新の分析技術。細胞から出る「揮発性分子」を質量分析計を用いて網羅的に調べる手法。
- ※6: **代謝異常関連脂肪性肝疾患（MASLD）**: 代謝異常に伴って起こる脂肪性肝疾患。進行すると肝炎や肝硬変、肝がんにつながることがあります。

#### <研究者のコメント>

生体由来の揮発性分子は極めて微量であり、かつガス状であるため取り扱いが困難で、解析手法の確立には多大な労力を要しました。足掛け三年にわたる試行錯誤を経て、本研究を納得のいく形で論文として纏められたことを心より喜ばしく思います。

揮発性代謝物は、生命科学分野ではあまり研究が進んでいない、いわば未開拓のケミカルスペースです。本研究にて開発した分析技術をさらに発展させ、この生命科学研究に残された新たなフロンティアを着実に開拓していくたいと思います（松岡 悠太）

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Monitoring ferroptosis in vivo: Iron-driven volatile oxidized lipids as breath biomarkers

（鉄依存的に産生する揮発性酸化脂質を呼気バイオマーカーとした生体内フェロトーシスのモニタリング）

著　　者：Yuta Matsuoka, Yoshinori Katsumata, Po-sung Chu, Rei Morikawa, Nobuhiro Nakamoto, Kohta Iguchi, Ken Takahashi, Tadayuki Kou, Ryo Ito, Kojiro Taura, Shujiro Yazumi, Hiroaki Terajima, Gen Honjo, Genki Ichihara, Yuki Muramoto, Kazuki Sato, Rae Maeda, Kazuhiro Hata, Naoya Toriu, Motoko Yanagita, Masaki Tajima, Sidonia Fagarasan, Ken-ichi Yamada, Yuki Sugiura

掲　載　誌：Redox Biology DOI : 10.1016/j.redox.2025.103858