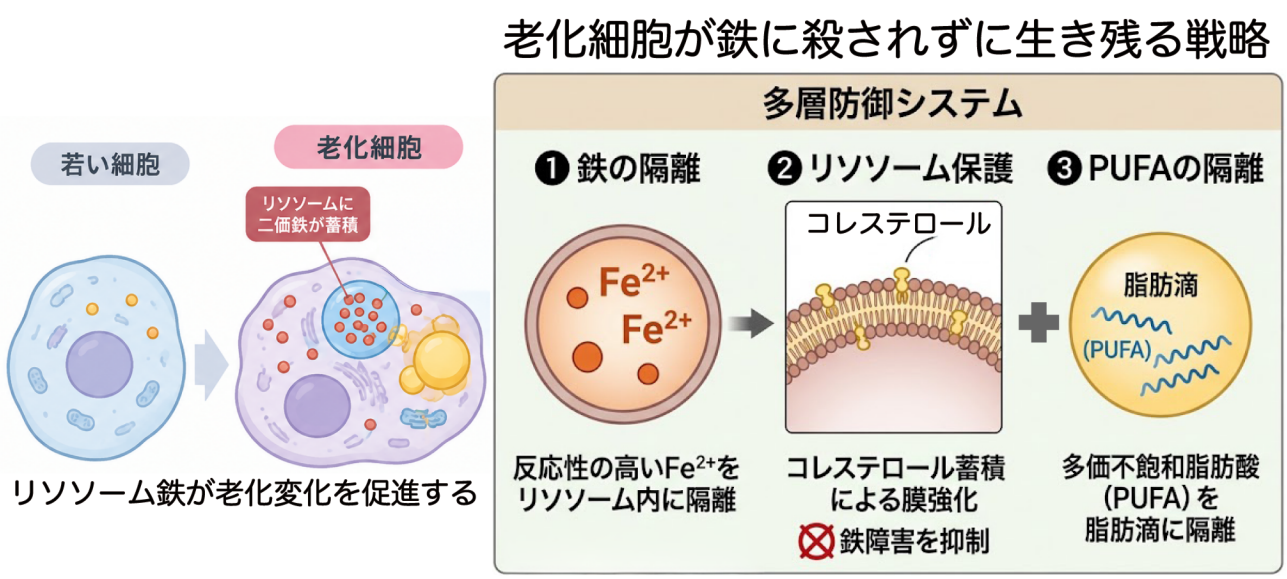
鉄蓄積が細胞老化を惹起する
―老化細胞の細胞死回避の一環としての鉄蓄積

概要

細胞老化は、加齢やさまざまな病気に関与する重要な細胞状態です。加齢に伴い細胞内に顕著な鉄蓄積を呈しますが、鉄が細胞老化にどのように関与するのか、また、鉄が蓄積しているにもかかわらず、なぜ鉄依存性細胞死「フェロトーシス」を回避できるのかは未解明でした。京都大学大学院医学研究科の簗取いずみ講師、岩井一宏特命教授らの研究グループは、老化細胞は反応性の高い二価鉄（Fe^{2+}）をリソソームに蓄積させることで、炎症性因子の産生などの老化細胞形質を促進することを明らかにしました。さらに、リソソームへのコレステロール蓄積が膜を鉄による損傷から保護するとともに、鉄によって攻撃される多価不飽和脂肪酸を脂肪滴に隔離することでフェロトーシス耐性を獲得することを見出しました。また、リソソームへの Fe^{2+}蓄積の抑制で老化細胞形質がほぼ消失することも見出しています。本研究は、老化細胞のユニークな特徴である鉄のリソソームへの安全な隔離が、老化細胞形質の発現に寄与することに加え、細胞内の鉄の局在と動態が細胞の運命を左右する仕組みを示すなど、鉄蓄積が老化に果たす役割を明確にした画期的な成果です。本研究成果は、2026 年 11 月 2 日に *The EMBO Journal* にオンライン掲載されました。



【イメージ図キャプション】

老化細胞では、反応性の高い二価鉄（Fe^{2+}）がリソソームに蓄積し、老化変化を促進します。一方、コレステロールがリソソーム膜を補強して鉄による障害を防ぎ、酸化されやすい脂質（PUFA）は脂肪滴に隔離されます。こうして「攻撃：鉄」と「標的：脂質」を細胞内で分離することで、老化細胞は鉄依存的な細胞死・フェロトーシスを回避して生き残ります。(作成者：簗取いずみ、生成 AI：Google Gemini [Imagen 3])

1. 背景

細胞老化は増殖を停止した状態であり、がん抑制や組織修復に不可欠な一方、加齢に伴い体内に蓄積すると慢性炎症を引き起こし、多様な加齢関連疾患の原因となります。 これまで老化細胞には鉄が蓄積することが知られていました。過剰な鉄は「フェロトーシス（鉄依存性細胞死）」を引き起こすので、なぜ老化細胞は過剰な鉄を抱えながら死なずに生存できるのか？　鉄の蓄積は単なる老化の副産物なのか、それとも老化を主導しているのか？という点が大きな謎でした。そこで本研究では、老化細胞における鉄の局在と動態の観点から解析を推進し、鉄蓄積が老化細胞で果たしている役割を明確にすることを目指しました。

2. 研究手法・成果

【研究手法】

二価鉄（Fe^{2+}）選択的蛍光プローブを用いた高精度イメージングをはじめ、CAGE-seq（Cap Analysis Gene Expression）による網羅的トランスクリプトーム解析、ならびに高度な生化学・細胞生物学的手法を立体的に組み合わせた多角的なアプローチを展開しました。ヒト線維芽細胞などの細胞老化モデルを用いて、細胞内における鉄の局在・動態から、リソソームや脂肪滴のオルガネラ間連動、脂質・コレステロール代謝の分子メカニズムまでを緻密に解明し、得られた結果を、老齢マウス組織を用いた生体（*in vivo*）レベルで検証しました。

【研究成果と意義】

老化細胞では反応性の高い二価鉄（Fe^{2+}）がリソソームに顕著に蓄積しており、この鉄を低減させることで細胞の大型化や炎症性因子の産生などの老化細胞の特徴がほぼ消失することから、リソソームへの Fe^{2+}蓄積が老化細胞に特徴的な形質の発現を促進する重要な要因であることを明らかにしました。

さらに、顕著な鉄蓄積にもかかわらず、老化細胞が鉄依存的な細胞死であるフェロトーシスに耐性である謎に関しても、老化細胞が以下の多層的な防御メカニズムで耐性を獲得していることを解明しました。

Fe^{2+}は反応性が高いので、その蓄積は膜を傷害してフェロトーシスを惹起しますが、老化細胞では Fe^{2+}が緩慢かつ持続的に蓄積するので、緩徐にリソソームの機能を傷害します。その結果、リソソームにコレステロールが蓄積し、この蓄積コレステロールがリソソーム膜を安定化することで、蓄積した Fe^{2+}による膜破綻を防ぎます（急速な Fe^{2+}蓄積では保護が追いつかず、リソソーム膜が破綻してフェロトーシスに至ります）。さらに、フェロトーシスにおける脂質過酸化の標的となる多価不飽和脂肪酸（PUFA）を脂肪滴へと隔離します。すなわち、老化細胞は攻撃因子（鉄）と標的因子（PUFA）を細胞内で物理的に引き離すことで、フェロトーシス耐性を獲得することを見出しました。

細胞培養系を用いて Fe^{2+}、コレステロールのリソソームへの蓄積が老化細胞のユニークな特徴であることを見出しました。老齢マウスの脾臓組織でも老化細胞はリソソームに鉄およびコレステロールを蓄積していたので、Fe^{2+}、コレステロール蓄積は生体内でも老化細胞のマーカーとなるのに加え、加齢に伴って生じる鉄・コレステロールの蓄積との関連が示されました。

老化細胞は細胞死を免れて生存し続ける細胞です。それゆえ本研究成果は、老化細胞は多層的な機構を駆使して鉄蓄積にもかかわらず細胞死であるフェロトーシスへの耐性を獲得していること、その一環として獲得したリソソームへの Fe^{2+}蓄積が老化細胞形質を発現する、すなわち、老化細胞たらしめることを示したのに加え、リソソームへの Fe^{2+}蓄積を抑制することで老化細胞の負の側面を消去できる可能性を示した画期的な発見です。

3. 波及効果、今後の予定

【波及効果と見込み】

本研究は、従来の老化細胞を除去する（セノリティクス）とは異なり、リソソーム鉄を制御することで、老化細胞の有害な形質を軽減できる可能性を示しました。今後、さまざまな組織や疾患モデルで検証を進めることで、老化関連疾患に対する新たな治療戦略につながることが期待されます。

【限界・課題および社会的・倫理的議論】

多様な組織や各種老化関連疾患モデルを用いて、本研究成果が多くの細胞、組織に共通する現象であるのかを検証することが不可欠です。また、抗老化の観点からは生体内で選択的にリソソーム鉄を制御する技術の確立が課題です。鉄は成長期には不可欠な微量元素ですので、鉄欠乏は成長期には避けるべきです。一方、本研究成果は抗老化には鉄制限が有効である可能性を示唆しますので、栄養学の観点からも鉄摂取に関しての議論が必要となるでしょう。

4. 研究プロジェクトについて

共同研究機関：京都大学大学院医学研究科（細胞機能制御学講座：簗取いずみ講師、岩井一宏特命教授ら）、岐阜薬科大学、京都大学高等研究院 ASHBi、理化学研究所、京都大学医学部附属病院、京都大学 iCeMS、京都薬科大学、東京大学医科学研究所

支援予算・研究課題番号：・文部科学省・日本学術振興会 科学研究費助成事業（23K06377、18H02110）・日本医療研究開発機構（AMED）（JP24gm1710011、JP24zf0127003h0004）・科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業（JPMJFR226K）、JST さきがけ（#JPMJPR2387）、武田科学振興財団

＜用語解説＞

① 細胞老化（cellular senescence）

細胞が不可逆的に増殖能力を失った状態。発生や組織修復、がん抑制に重要な役割を果たす一方、加齢に伴い体内に蓄積すると、炎症性因子の分泌などを通じて慢性炎症や多様な加齢関連疾患を引き起こします。

② 二価鉄（Fe^{2+}）

鉄の化学形態（イオン）の一つ。生命活動に必要な酵素反応を支える一方、非常に反応性が高く、過剰になると強力な活性酸素を発生させて脂質の酸化や重大な細胞障害を引き起こします。

③ フェロトーシス

過剰な鉄に依存して引き起こされるプログラム細胞死の一種。反応性に富んだ鉄の触媒作用によって細胞膜の脂質が過酸化され、膜構造が破綻することで細胞死に至ります。

④リソソーム

細胞内に存在する小さな袋状の細胞小器官で、さまざまなタンパク質や脂質などを分解する役割を担っています。内部は通常酸性に保たれており、細胞内の不要な物質の分解や再利用に重要です。

⑤コレステロール

細胞膜などを構成する脂質の一種。膜の流動性や強度を調節する働きを持ちます。

⑥多価不飽和脂肪酸（PUFA）

分子内に複数の二重結合を持つ脂肪酸の総称。細胞膜の柔軟性に不可欠な要素である一方、非常に酸化されやすく、フェロトーシスにおいて鉄による攻撃（脂質過酸化）の主要な標的となります。

⑦脂肪滴（lipid droplet）

細胞内に存在する脂質の貯蔵庫として働く小器官。主に中性脂質として蓄え、必要に応じて脂質を供給します。

＜研究者のコメント＞

岩井一宏（京都大学大学院医学研究科・特命教授）

「老化細胞に鉄が蓄積することは以前から知られていました。しかしながら、老化細胞は鉄依存的な細胞死である、フェロトーシスに耐性です。『なぜ老化細胞は顕著な鉄蓄積にもかかわらず死なずに生き残れるのか』という素朴かつ根本的な疑問が、本研究の出発点でした。

今回、老化細胞のフェロトーシス耐性のメカニズムを解明する過程で、リソソームへの Fe^{2+} 蓄積が安全な鉄の格納方法であること、その Fe^{2+} 蓄積が老化細胞を老化細胞たらしめることを発見しました。鉄は、不可欠な栄養素で、成長期には鉄は必要です。一方、鉄は強い毒性を持ち、私達は老齢期には鉄を制限することが望ましい可能性を見出しました。『鉄といかにうまく付き合うか』は、成長、健康長寿の両方の観点から今後の重要な課題であると考えています。一方で、老化関連疾患の克服の観点からは、本成果が、今後の加齢研究や関連疾患の新たな制御法の開発につながることを期待しています。

＜論文タイトルと著者＞

タイトル：

Safe lysosomal sequestration of ferrous iron is mediated via cholesterol shielding and drives senescence and ferroptosis resistance

タイトル日本語訳：

コレステロールによる防御を介した二価鉄のリソソームへの安全な隔離が、細胞老化とフェロトーシス抵抗性を促進する

著　者：

Izumi Yanatori, Tasuku Hirayama, Raku Son, Yasuhiro Murakawa, Yuta Matsuoka, Yuki Sugiura, Masato Niwa, Tatsuya Katsuno, Masahiko Tsujimoto, Hiroyuki Yasui, Atsuyasu Sato, Makoto Nakanishi, Kazuhiro Iwai

掲 載 誌：*The EMBO Journal*

DOI：10.1038/s44318-026-00939-1