酸化ストレスは *BRCA2* 変異による発がんを促進しない！
フェロトーシス誘導が発がんを打ち消す新知見

【本研究のポイント】

・新規作製した *Brca2* 変異ラットは、ヒトと同様に自然発がんを高頻度に示すモデル動物
・しかし、鉄投与による酸化ストレスは、*Brca2* 変異の腎がん促進効果を打ち消すことが判明
・初期段階ではフェロトーシス抵抗性を獲得する一方、慢性的な鉄負荷はミトコンドリア傷害を介してフェロトーシスを誘導
・本研究により、*BRCA2* 変異キャリアにおける放射線・酸化ストレスに対する過剰な回避が不要である可能性を示唆

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学の前田勇貴（まえだ ゆうき）大学院生、豊國伸哉（とよくに しんや）教授らの研究グループは、東京大学医科学研究所 実験動物研究施設 先進動物ゲノム研究分野の真下知士（ましも ともじ）教授らとの共同研究により、がん抑制遺伝子 *BRCA2* の変異によって生じる発がんが、鉄を介した酸化ストレス（フェントン反応）によっては促進されないことを、世界で初めて実験的に証明しました。*BRCA2* は乳癌や卵巣癌（遺伝性乳癌卵巣癌症候群[*1]）をはじめとする複数のがんの発症リスクと強く関連する遺伝子であり、その機能不全はゲノムの不安定性を引き起こすことが知られていますが、その具体的な発がんメカニズムや環境因子との相互作用には未解明の部分が多く残されていました。
本研究では、*BRCA2* にヒトと同様の変異を導入した新規ラットモデルを用いて、鉄の過剰投与により人工的に酸化ストレスを誘導し[*2]、発がんの進行に与える影響を精緻に解析しました。その結果、*BRCA2* 変異ラットでは自然発がんが高頻度に認められたにもかかわらず、鉄由来の酸化ストレスによって腎発がんが促進されることはなく、むしろ細胞死（フェロトーシス[*3]）を誘導することで発がんが抑制されている可能性が示されました。この発見は、酸化ストレスがすべてのがん促進要因ではないことを示すとともに、*BRCA1* と *BRCA2* のがん抑制機構に本質的な違いが存在することを示唆しています。
本成果は、がん予防戦略や医療的意思決定、特に *BRCA2* 遺伝子変異を有する患者に対する放射線検査・治療の安全性評価において、重要な科学的基盤を提供するものです。
本研究成果は、国際科学誌「*Redox Biology*」に 2025 年 6 月 24 日にオンライン掲載されました。

1. 背景

がんは依然として日本人の死因の第一位を占め、特に遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）の原因遺伝子 *BRCA2* の変異は、がんの早期発症や多臓器での発生リスクを高めることが知られています。しかし、どのような環境因子がこれらの遺伝的リスクと結びついて発がんに至るのか、その全貌は不明でした。

特に、フェントン反応を介した鉄由来の酸化ストレスは DNA 損傷の主要因として知られ、発がん促進因子として長らく疑われてきました。しかし、*BRCA2* 変異と酸化ストレスの関係性は疫学的にも明確でなく、発がん予防や検診における指針を示す上で根拠のある実験的裏付けが求められていました。

2. 研究成果

・ヒトと同様に自然発がんを示す *Brca2* 変異ラットモデルを確立

本研究では、ゲノム編集技術により *Brca2*（T1942Kfs/+）変異を導入した新規ラットモデルを樹立し、長期飼育により自然発がん率が 36.8%と、ヒトと同様の腫瘍感受性を示すことを確認しました。

・鉄による酸化ストレスは発がんを促進しなかった

Fe-NTA（鉄ニトリロ三酢酸）を投与して酸化ストレスによる腎発がんを誘導したところ、*Brca2* 変異ラットでは予想に反して腎発がんの促進効果が認められませんでした。

・初期段階ではフェロトーシス抵抗性を獲得

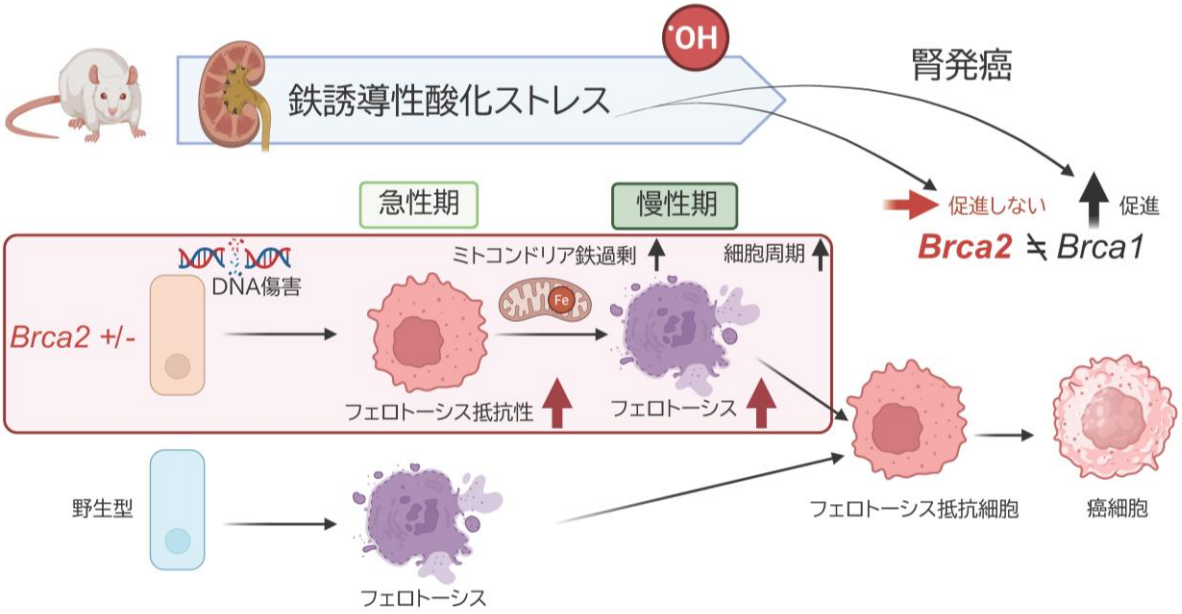
鉄投与初期においては、*BRCA2* 変異が抗酸化応答を高め、脂質過酸化を抑制することで、鉄依存性細胞死（フェロトーシス）への抵抗性を示しました。

・慢性的な鉄負荷はミトコンドリア障害を介してフェロトーシスを誘導

3 週間の継続的鉄投与により、ミトコンドリア内に触媒性 Fe（II）が蓄積、損傷を誘導し、結果として細胞死が誘導され、発がんの抑制に繋がる現象が確認されました。

・*Cdkn2a*（p16INK4a）遺伝子の欠失頻度の上昇

腎がん組織では、細胞周期を制御する重要な遺伝子である *Cdkn2a* の欠失が *Brca2* 変異ラットで有意に多く検出されました。これは *BRCA2* 変異によるゲノム不安定性を反映する可能性があります。



3. 今後の展開

本研究は、*BRCA2* 変異キャリアにおけるがん予防戦略に新たな視点を提供します。とりわけ、酸化ストレスや放射線による過剰な回避策が不要である可能性を示唆し、臨床現場における意思決定に科学的根拠を与えることが期待されます。

さらに、本研究により明らかとなった「ミトコンドリア依存性フェロトーシス誘導による発がん抑制メカニズム」は、がん予防や新規治療法開発に向けた革新的アプローチを提供する可能性があります。

4. 支援・謝辞

本研究は JST CREST（JPMJCR19H4）および日本学術振興会科研費（JP19H05462, JP20H05502 , JP16H06276 [AdAMS（Aa210038）]）の助成、名古屋大学 CIBoG 卓越大学院プログラム（文部科学省補助事業）の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

＊1）遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC; hereditary breast and ovarian cancer syndrome）：

遺伝的に乳癌や卵巣癌が家族性に多発する疾患（家族性腫瘍）であり、*BRCA1* や *BRCA2* などのがん抑制遺伝子に生まれつき変異があることが原因とされている。HBOC 関連乳癌は通常の乳癌と比較して若年で、左右両方の乳房に発生するリスクが高いことが知られている。HBOC 患者では生涯がん発症率が、乳癌では BRCA1 で 72%、BRCA2 で 69%、卵巣癌では BRCA1 で 44%、BRCA2 で 17%に及ぶとされる。さらに、男女で膵癌、男性では乳癌、前立腺癌など様々ながんのリスクが上がることが知られている。

＊2)過剰鉄による酸化ストレス:
過剰鉄状態では触媒性 Fe(II)が増加しフェントン反応を促進する。この化学反応(Fe[II]+H_2O_2 →Fe[III] + OH- + ・OH)は生体内で最も反応性の高い化学種として知られる・OH (ヒドロキシルラジカル)を生じる反応であり、Fe[II] はこの反応を触媒する。ヒドロキシラジカルが酸化ストレスをおこし、その結果発生するゲノム DNA の傷害によってがんが発生すると考えられている。
＊3)フェロトーシス:
フェロトーシスは 2012 年に初めて提唱された細胞死の概念であり、触媒性 Fe(II)依存性におこる壊死(ネクローシス)で、細胞膜の脂質過酸化によって発生する。発がんの文脈においては、フェロトーシスは鉄による過剰な遺伝子の傷害を回避する防御として働くと考えられ、この細胞死に対し抵抗性が発生していること(フェロトーシス抵抗性の獲得)が発がんにおいては重要であるとされる。

【論文情報】
雑誌名:Redox Biology
論文タイトル:Iron-catalyzed oxidative stress compromises cancer promotional effect of BRCA2 haploinsufficiency through mitochondria-targeted ferroptosis
著者:Yuki Maeda, Yashiro Motooka, Shinya Akatsuka, Hideaki Tanaka, Tomoji Mashimo and Shinya Toyokuni
DOI: 10.1016/j.redox.2025.103739

English ver.
https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical E/research/pdf/Red 250703en.pdf