

鉄ストレスを生き延びる「巨大核細胞」が 腎がん発生の足場を形成

—BRCA1 遺伝子異常とフェロトーシス抵抗性を空間トランスクリプトーム解析で解明—

【本研究のポイント】

- 鉄による強い酸化ストレスの中で、本来は細胞死に至るはずの腎近位尿細管細胞の一部が、巨大な核をもつ「巨大核細胞」として生き残ることを明らかにしました。
- BRCA1 遺伝子の機能低下は、ミトコンドリア機能障害とフェロトーシス抵抗性を伴う巨大核細胞を増加させ、Myc、Met、Lcn2 などの発がん関連プログラムを活性化しました。
- 巨大核細胞だけでなく周囲の小型上皮細胞や間質細胞にも類似した生存・鉄代謝プログラムが広がり、発がん前段階の「前がん性ニッチ(足場)」が形成されることを示しました。
- 核の形や大きさという病理組織学的特徴が、環境由来の酸化ストレスへの適応と将来の発がんリスクを読み解く機能的指標となる可能性を提示しました。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学の孔穎怡(Kong Yingyi)助教、豊國伸哉名誉教授、同腫瘍病理学・分子病理学の白木之浩講師、榎本篤教授、同医学部附属病院 腎臓内科の古橋和弘講師、同大学院医学系研究科 腎臓内科学の丸山彰一教授、量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所 放射線影響予防研究部の今岡達彦部長らの研究グループは、腎臓がんモデル、単一細胞空間トランスクリプトーム解析^{*1)}、デジタル病理による核形態解析、ミトコンドリア機能解析、ならびにヒトがんデータを統合し、鉄による酸化ストレスを生き延びる「巨大核細胞^{*2)}」が腎臓がん発生の初期段階における足場を形成することを明らかにしました。

鉄は生命に必須である一方、過剰になると活性酸素を生み、DNA、脂質、タンパク質を傷つけます。通常、このような強い酸化ストレスを受けた細胞はフェロトーシス^{*3)}などの細胞死によって排除されます。しかし、がんが発生するためには、一部の傷害細胞がこの排除を免れて生き残る必要があります。その細胞が組織内のどこに存在し、どのような形態と遺伝子発現を示すのかは、これまで十分に分かっていませんでした。

本研究では、鉄化合物によって腎臓がんを誘発するラットモデルを用い、正常型とBrca1 遺伝子変異型の腎臓組織を比較しました。その結果、BRCA1^{*4)}の機能が半分に低下した状態では、核が著しく大きく不整な近位尿細管細胞が増加し、ミトコンドリア機能の低下、フェロトーシス抵抗性、Myc・Met・Lcn2 などの発がん関連遺伝子の活性化を伴うことが分かりました。さらに、こうした変化は巨大核細胞の内部だけにとどまらず、周囲の上皮細胞や間質にも広がっていました。すなわち、巨大核細胞は孤立した異常細胞ではなく、発がんに向かう組織領域を示す「目印」であり、周囲と一体となって前がん性ニッチ^{*5)}を形成すると考えられます。

ヒト腎臓がんの公開データおよび BRCA1 変異を有する乳腺組織の核形態解析でも、巨大核細胞に関連する遺伝子プログラムと核形態変化の臨床的関連性が支持されました。本成果は、病理診断で古くから観察されてきた「核の大きさ・形」が、環境ストレスへの適応状態を映す機能的情報であることを示し、発がんの早期検出や予防標的の開発につながる可能性があります。

本研究成果は、国際科学誌「Redox Biology」に 2026 年 7 月 8 日付でオンライン掲載されました。

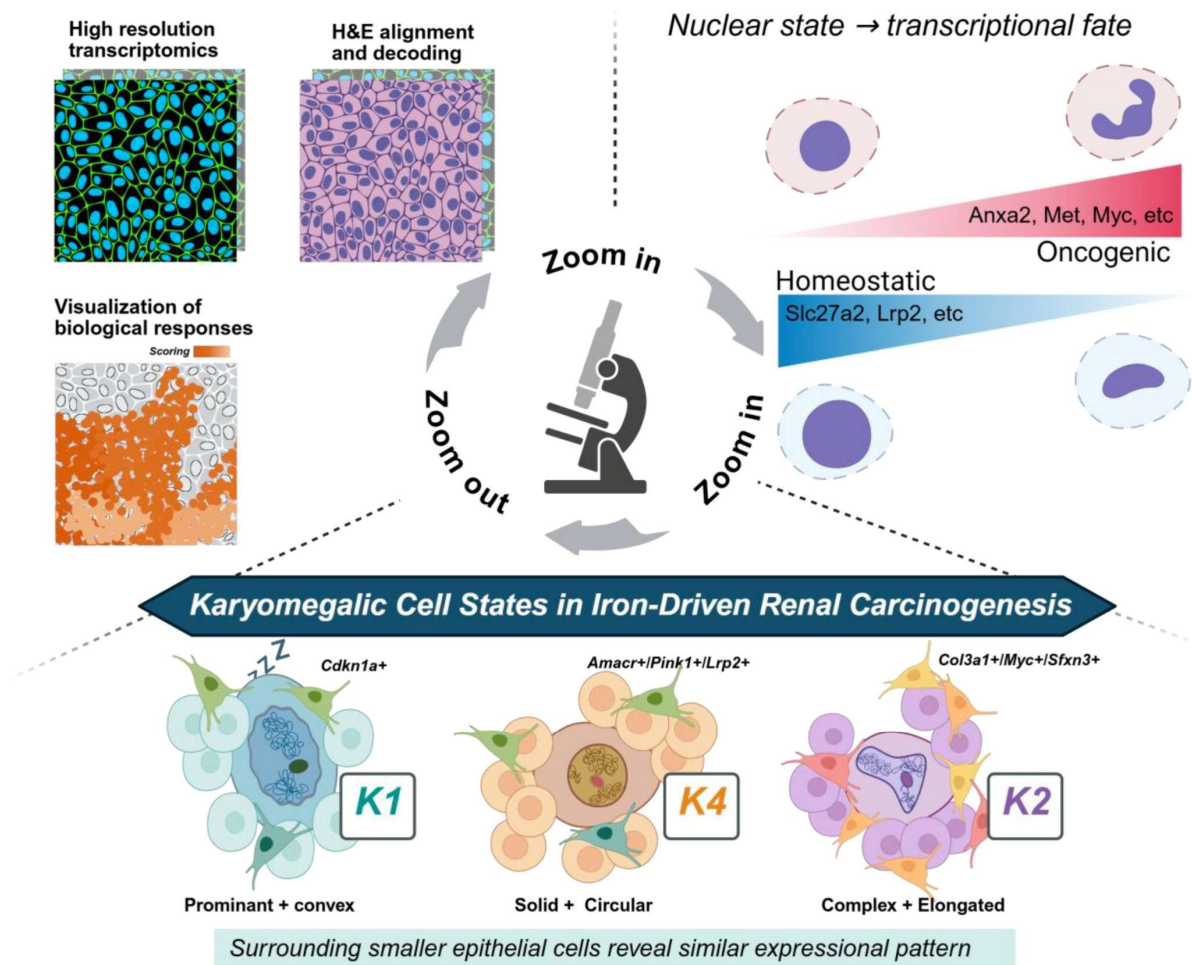


図1 研究の概念図。空間トランスクリプトーム解析と H&E 組織像を重ね合わせ、核形態と遺伝子発現を同一細胞で解析した。鉄ストレス下では、恒常性維持遺伝子が低下する一方、発がん関連遺伝子が上昇し、複数の巨大核細胞状態と周囲の前がん性細胞領域が形成された。

1. 背景

鉄は、酸素運搬、エネルギー産生、DNA 合成などに不可欠な元素です。一方、鉄はフェントン反応を介して強い酸化力をもつ活性酸素を発生させ、慢性的な鉄過剰は発がんを促進します。環境、食事、炎症、職業曝露など、生涯に受ける外的・内的要因の総体は「エクスポソーム*⁶⁾」と呼ばれ、鉄を介した酸化ストレスはエクスポソームと遺伝的素因が交差する重要な機序の一つです。

フェロトーシスは、鉄依存性の脂質過酸化を特徴とする制御された細胞死です。発がん初期には、酸化ストレスで傷害された細胞がフェロトーシスによって除去される一方、ごく一部の細胞が抵抗性を獲得して生き残る可能性があります。この「生き残り」が将来のがん細胞の起源になると考えられますが、組織内での位置、形態、周囲の細胞との関係は不明でした。

BRCA1 は DNA 修復や染色体の安定性維持に関わるがん抑制遺伝子です。研究グループはこれまで、Brca1 遺伝子の片方に変異をもつラットでは、鉄誘発腎発がんが促進

され、早期から c-Myc 増幅やミトコンドリア異常が認められることを報告してきました。そこで今回、空間情報を保ったまま一細胞ごとの遺伝子発現を測定できる Xenium 解析と、核形態の定量解析を組み合わせ、発がん初期の「生き残る細胞」を探索しました。

研究手法

1. 正常型(WT)および Brca1(L63X/+)変異型(MUT)の雄ラットに、鉄化合物であるニトリロ三酢酸鉄(Fe-NTA)を投与し、対照、投与 1 週後、3 週後の腎組織を解析しました。
2. Xenium In Situ を用いて、腎細胞種、鉄代謝、ミトコンドリア、フェロトーシス、発がん関連経路を代表する 50 遺伝子を、組織内の位置を保ったまま単一細胞レベルで測定しました。
3. 同一切片を H&E 染色し、遺伝子発現地図と病理組織像を位置合わせしました。核面積、円形度、長軸化、不整度、クロマチン濃度などをデジタル病理学的に定量しました。
4. 近位尿細管細胞を再分類し、巨大核細胞を複数の状態に細分化するとともに、周辺の上皮細胞、間質細胞との空間的な関係を解析しました。
5. 電子顕微鏡および細胞呼吸解析でミトコンドリア機能を評価し、TCGA^{*7)}腎がんデータと BRCA1 変異乳腺組織を用いてヒトでの関連性を検証しました。

2. 研究成果

・鉄ストレスにより腎近位尿細管の恒常性が崩れ、発がん関連プログラムが活性化

Fe-NTA 投与後、腎近位尿細管では、Slc27a2、Lrp2、Amacr、Pink1 などの物質輸送・代謝・ミトコンドリア恒常性に関わる遺伝子が低下しました。一方、Myc、Met、Lcn2、Anxa2、鉄取り扱い関連遺伝子が上昇し、正常な尿細管機能からストレス適応・再生・発がん方向へ細胞状態が再編成されました。

・BRCA1 機能低下により、巨大核・ミトコンドリア異常・フェロトーシス抵抗性が結びつく

Brca1 変異型では、核面積が大きく、クロマチンが濃染し、形が長く不整な近位尿細管細胞が多く認められました。これらの巨大核細胞は、ミトコンドリア機能障害、細胞周期停止・DNA 損傷応答、鉄利用の再編成、脂質過酸化への抵抗性を示す遺伝子発現を伴っていました。ミトコンドリア呼吸能と代謝柔軟性の低下も確認され、鉄依存性細胞死を回避するための代謝適応が示唆されました。

・巨大核細胞には複数の状態があり、BRCA1 関連 K2 状態が発がん性微小環境に集積

巨大核細胞を再分類すると、休眠・細胞周期停止を示す状態、代謝恒常性を部分的に保つ状態、形態が複雑で Myc、Met、Lcn2 などを高発現する状態など、複数の集団が同定されました。特に Brca1 変異型で増加した K2 状態は、発がん関連シグナルが強く、Myc や Sfxn3 を発現する間質細胞を含む発がん促進的な上皮-間質微小環境の中に優先的に存在しました。

・周囲の小型細胞にも変化が広がり、「前がん性フィールド」を形成

重要な点として、巨大核細胞の周囲にある、見かけ上は核が小さい近位尿細管細胞にも、鉄代謝・生存優位・発がん関連の遺伝子発現がみられました。このことは、巨大核化が単一細胞だけの異常ではなく、周辺組織を含む広い前がん性フィールドを示すことを意味します。巨大核細胞は、発がん初期のストレス適応領域を病理標本上で見つける「組織学的ビーコン」と位置づけられます。

・ヒトがんデータでも臨床的関連性を支持

TCGA 腎明細胞がんデータでは、巨大核細胞関連遺伝子モジュールおよびフェロトーシス抵抗性スコアが、腫瘍隣接非腫瘍組織と腫瘍組織の臨床転帰と関連しました。また、BRCA1 変異乳がん組織では、野生型と比較して乳管上皮核の長軸化や形態変化が認められ、遺伝的素因と核形態リモデリングとの関連が支持されました。

・本研究の意義

- ・発がんの最初期に「どの細胞が生き残るか」を、遺伝子発現と形態の両面から組織内で可視化しました。
- ・病理医が日常的に観察する核の大きさ・形・濃染性を、単なる悪性度の印象ではなく、酸化ストレス適応とフェロトーシス抵抗性を反映する機能的情報として位置づけました。
- ・環境由来の鉄ストレスと BRCA1 という遺伝的素因が、ミトコンドリア適応、細胞死回避、前がん性ニッチ形成を介して交差する新しい発がんモデルを提示しました。
- ・将来的に、巨大核細胞関連シグネチャーを早期発見・リスク層別化に利用し、ミトコンドリア適応やフェロトーシス抵抗性を標的とする発がん予防法の開発につながる可能性があります。

3. 今後の展開

今後は、巨大核細胞が実際に腫瘍細胞へ移行する過程を長期追跡し、ミトコンドリア適応またはフェロトーシス抵抗性を抑えることで腫瘍発生を予防できるかを検証する必要があります。また、ヒト腎組織を含む大規模な臨床検体で、核形態と遺伝子シグネチャーの診断・予後予測能を評価することが重要です。

本研究の空間トランスクリプトーム解析は、各条件の代表標本を用いた探索的解析であり、50 遺伝子に限定したパネルを使用しています。また、雄ラットモデルを中心とした前臨床研究です。そのため、単一細胞レベルの統計的関連は動物個体レベルの反復実験と同義ではありません。一方、独立したミトコンドリア解析、過去の Fe-NTA 研究、ヒト TCGA データおよびヒト組織形態解析が、本研究で得られた細胞状態の生物学的妥当性を支持しています。

～研究者のコメント～

「病理学では、巨大で不整な核は古くから発がんの兆候として観察されてきました。しかし、その形が何を意味するのかを、同じ細胞の遺伝子発現や周囲の細胞環境と結びつけて説明することは困難でした。本研究により、巨大核が、鉄ストレスを生き延びた細胞のミトコンドリア異常とフェロトーシス抵抗性を映し、さらに周囲に前がん性の場が形成されていることを知らせる“組織学的ビーコン”である可能性が見えてきました。環境曝露と遺伝的素因が交差する発がんの最初期を捉え、将来の予防につなげたいと考えています。」

(豊國伸哉、孔穎怡)

4. 支援・謝辞

本研究は、科学技術振興機構(JST)CREST(課題番号:JPMJCR19H4)および日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業(課題番号:JP19H05462、JP20H05502)の支援を受けて実施されました。

【用語説明】

＊1)空間トランスクリプトーム解析:組織内の位置情報を保ったまま、各細胞で働く遺伝子を測定する技術。本研究では Xenium In Situ を使用しました。

＊2)巨大核細胞(karyomegalic cell):通常より著しく大きい核をもつ細胞。本研究では、核面積だけでなく、円形度、長軸化、凹凸、クロマチン濃度などを定量し、複数の巨大核細胞状態を同定しました。

＊3)フェロトーシス:鉄依存性に細胞膜脂質が酸化されて起こる制御された細胞死。がん細胞はしばしばフェロトーシス抵抗性を獲得します。

＊4)BRCA1:DNA 二本鎖切断の修復や染色体安定性の維持に関わるがん抑制遺伝子。片方の遺伝子機能が失われた状態をハプロ不全と呼びます。

＊5)前がん性ニッチ:将来の腫瘍形成を促す可能性のある局所的な細胞環境。異常上皮細胞だけでなく、その周囲の上皮細胞、間質細胞、代謝・シグナル環境を含みます。

＊6)エクスポソーム:人が生涯にわたり受ける環境曝露、生活習慣、炎症、代謝状態などの総体。本研究では、鉄を介した酸化ストレスを代表的な発がん性エクスポソーム要因として捉えています。

＊7)TCGA:The Cancer Genome Atlas。多数のヒトがんについて、遺伝子発現、遺伝子変異、臨床情報などを統合した公開データベースです。

【論文情報】

雑誌名: Redox Biology

論文タイトル: Iron-catalyzed oxidative stress reveals an exposome-related ferroptosis-resistant karyomegalic niche in BRCA1-linked renal carcinogenesis

著者: Yingyi Kong, Yukihiro Shiraki, Kazuhiro Furuhashi, Shoichi Maruyama, Tatsuhiko Imaoka, Atsushi Enomoto, Shinya Toyokuni

DOI: [10.1016/j.redox.2026.104293](https://doi.org/10.1016/j.redox.2026.104293)

受理日: 2026 年 7 月 7 日

掲載日: 2026 年 7 月 8 日

English ver.

<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical E/research/pdf/Red 260722en.pdf>