

悪性腫瘍における鉄代謝

高山元揮*, 南部慎之亮*, 柳沼裕二**

Iron Metabolism in Malignant Tumors

Genki Takayama*, Shinnosuke Nanbu*, Yuji Yaginuma**

Key words: Iron, transferrin, ferroportin, ferroptosis, cancer

受付日 2021 年 10 月 22 日 採択日 2021 年 12 月 17 日

*熊本大学大学院保健学教育部 **熊本大学大学院生命科学部 構造機能解析学

投稿責任者: 柳沼裕二 yaginuma@kumamoto-u.ac.jp

I. はじめに

鉄代謝は、鉄の取り込みを行うトランスフェリン受容体(TFR:Transferrin receptor)、放出を行うフェロポーチン(FPN:Ferroportin)、細胞内での鉄貯蔵を行うフェリチン、これらの鉄利用に関与するタンパク質の発現を制御する鉄調節タンパク質(IRP:Iron regulatory protein)によって制御されており[1]、体内の鉄の恒常性が保たれている。この鉄の恒常性が障害されると、鉄がフェントン反応($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$)を触媒として活性酸素種(ROS:Reactive Oxygen Species)を生成し、DNA や膜脂質を破壊し、様々な癌、鉄欠乏性貧血、アルツハイマー病などの鉄過剰、鉄欠乏を伴う疾患の発症に関与することが明らかとなっている[1]。近年、その中でも、正常な乳房上皮細胞に比べて乳癌細胞で FPN の発現が低下し、FPN の発現が乳癌の予後と関連するといった Torti らの研究や TFR1 が膵臓癌細胞の腫瘍形成、生存に起因するといった Jeong らの研究[2]など、様々な癌と鉄代謝の関連を示す研究が盛んに行われ、その詳細が解明されつつある。癌細胞では、TFR1 や FPN などの鉄関連タンパク質が生存、進行、転移に関わり、それらの発現量や活性量

は正常細胞と異なり変化している。また、鉄は細胞増殖に関わる因子であり、癌細胞は正常細胞に比べて細胞増殖能が高いため、癌細胞は鉄依存性を持ち、正常細胞より鉄の枯渇に敏感である[3]。癌細胞では、この依存性を特徴とするフェロプトーシスと呼ばれる非アポトーシス細胞死が存在することが明らかとされ、新たな癌治療として期待されている。癌で見られる鉄代謝異常は、腫瘍の発生初期でもみられ、鉄キレート剤や抗酸化剤でフェロプトーシスの誘導を制御でき、有効な治療法がない患者にとって、治療の新しい標的になる可能性がある[4]。本稿では、悪性腫瘍における鉄代謝異常について、また鉄代謝異常における新しい治療戦略について概説する。

II. 悪性腫瘍における鉄代謝の変化

1. 乳癌

乳癌における鉄の役割は、様々な動物実験で証明されているが、ヒトにおける鉄代謝と乳癌発症リスクとの関連性についての研究は、十分に検討されていない。しかし、乳房組織中の鉄濃度と乳癌発症リスクに関連があることが認められ、健常者と比べて乳房腫瘍のある患者では、血清鉄濃度が高いことが

報告されている[5]。現在、年齢、家族歴、出産経験、初潮年齢などの遺伝的要因だけでなく、ライフスタイルや環境的要因も発症リスクの重要な要因であるとされている。その中でも食習慣による鉄摂取が腫瘍の進行に重要な役割を果たしていると考えられている。RCS(Restricted cubic spline)分析によると、食事による総鉄摂取量、非ヘム鉄摂取量及び赤身肉由来のヘム鉄摂取量と乳癌発症リスクとの間にそれぞれ関連性が認められた[6]。また、アジア、欧州、アフリカでは、癌患者と健常者との間に鉄濃度の差が見られ、アジアでは、鉄濃度が低いほど、欧州、アフリカでは高いほど乳癌発症リスクと関連があり、一方でアメリカ大陸ではこのような関連は認められず、地理的、経済的な格差によっても関連がある可能性を示唆している[5]。

細胞レベルでは、FPN の発現を調節するヘプシジンとその前駆体であるプロヘプシジンの発現が、正常の乳房細胞に比べて悪性細胞株で高く、また良性腫瘍に比べて血漿濃度が高いことが明らかになっている。前立腺癌などと同様に、FPN の発現は低下し[7]、TFR1 は、正常乳房細胞と比較して乳癌細胞で著しく高発現しており[8]、特に浸潤癌、前癌病変など悪性度に応じて発現が高く、診断・治療に使用できるバイオマーカーとして用いられている。また Wang らは、乳癌で IRP2 が過剰発現し、TFR1、フェリチンの発現と関連していることを報告した[9]。以上のように、乳癌において鉄代謝異常が明らかとなり、癌治療の新たな治療標的となり得ることが期待される。興味深いことに、獣医学の分野においても動物の癌での TFR1 の役割について研究が行われている。ヒトの乳癌と似た特徴を持つ猫乳腺癌(FMC:Feline mammary carcinoma)を用いた研究では、ヒト乳癌同様、腫瘍の進行・悪性度との関連が認められた。また転移性乳癌細胞株でも発現が確認され、獣医学の分野でも新たな治療標的として用いられる可能性を示唆している[10]。

2.大腸癌

大腸癌組織における TFR1 発現は、正常組織と比べて高くなっており、腫瘍の分化度と相関していることが明らかになっている[11]。また Cui C らは、

TFR1 発現量の低下による大腸癌細胞の増殖の抑制を報告した一方で、この発現低下が JAK-STAT 経路を活性化することで、浸潤、転移を促進し癌の進行を促進することも報告している[12]。さらに、正常組織と比べて FPN の発現が低下していることも明らかとなり、腫瘍内で鉄の蓄積が起こっていることが確認され、これらの鉄関連蛋白は、大腸癌患者の診断や予後の指標となる可能性がある[13]。

3.膵癌

膵癌細胞での TFR1 発現は、同じ患者の正常な膵臓細胞に比べて高発現し、膵癌細胞の増殖、腫瘍形成に必要な因子であることが報告されている[14]。膵臓癌において、ヘプシジンの発現は、癌の進行や浸潤度と相関があり、ヘプシジンの発現量の高さと、FPN の発現量の低さは、予後の悪さと有意に関連していることが報告されている。このように、細胞内の鉄代謝異常が癌の進行に関係していることが考えられ、ヘプシジンと FPN の発現は、膵臓癌の新たな予後指標となる可能性がある[15]。

4.肺癌

肺癌の最も重要な原因は喫煙であり、その他の危険因子として、飲酒、アスベスト、重金属、大気汚染などが挙げられる。通常、鉄は Tf やフェリチンと結合しているため、肺組織は鉄による影響を受けないが、たばこに含まれる還元剤により鉄が遊離することで、肺組織が傷害されることが明らかになっている[16]。また、食事も危険因子であるとされており、コホート研究によると、赤身肉の消費量が多い人は、少ない人よりも肺癌のリスクが高いことが報告されている[17]。組織学的には、非小細胞肺癌が全体の 80%以上を占め、その中でも肺腺癌、肺扁平上皮癌が多くを占めている。外科的切除術や放射線療法、化学療法など治療法はあるものの、更なる治療法の改善、開発が必要とされる。

免疫組織化学染色による分析によると、癌のサブタイプで大きな違いはない一方で腫瘍組織における TFR1 発現は、正常細胞に比べて高いことが明らかとなっている。また TNM 分類では、T2,N2 で多く発現していることが報告されている[16]。The

Cancer Genome Atlas(TCGA)を用いた研究では、肺癌組織における FPN の発現は、正常組織に比べて大きく低下していることが確認され、FPN の低発現は予後の悪さと強く関連していた。また、肺癌では、ヘプシジンが有意に発現しており、リンパ節転移や予後と関連があることも報告されている[18]。したがって、肺癌でも悪性腫瘍の特徴である鉄代謝異常が起きていると考えられ、FPN やヘプシジンは、肺癌の診断や予後を左右する重要なマーカーとして、また免疫関連の治療標的として機能する可能性がある。

5.子宮頸癌

Shu Chen らのメタ分析によると、子宮頸癌の患者では、健常者と比べて血清鉄の濃度が低いことを明らかにした[19]。この結果から、子宮頸癌では鉄代謝異常が関係している可能性が示唆されるが、対照となった研究はすべて中国のみで実施されており、地理的に関連する影響は考慮されておらず、子宮頸癌と鉄代謝についての関連性については更なる研究が必要である。子宮頸癌と同様に扁平上皮癌が一般的な型である食道癌では、TFR1 が細胞膜や細胞質に局在しており、正常な食道上皮細胞に比べて、特異的に過剰発現していることが明らかになっている[20, 21]。このことから、子宮頸癌でも TFR1 が増加している可能性がある。食道癌では、特に末期に TFR1 が過剰発現していることから、子宮頸癌においても、TFR1 の発現は、癌の進行度と関連し、癌の診断や進行、治療効果のマーカーとなることが示唆される。

6.子宮体癌

ヘム鉄は肥満、糖尿病などのリスクと相関があり、赤身肉・加工肉由来のヘム鉄の摂取量が子宮体癌に関連することが報告されている[22]。このことにより、食事などの環境要因が子宮体癌リスクに影響する可能性が示唆されている。食事による鉄の過剰摂取が関連した研究はあるものの、細胞レベルで鉄代謝異常が存在するかは明らかになっておらず、子宮頸癌同様更なる研究が必要である。腺癌が一般的な型である肺癌や大腸癌では、正常細胞に比べて、

TFR1 の発現量の増加及びFPN の発現量の低下が認められ、乳癌や卵巣癌のような鉄代謝異常が起こっていることが明らかとなっている[2, 23]。したがって、腺癌が一般的である子宮体癌でも、同様の鉄代謝異常が起こっている可能性があること、子宮体癌ではエストロゲンの相対的過剰状態が関与する場合が有り、エストロゲンによる鉄代謝の制御の可能性も考えられ大変興味深い点でもある。

7.卵巣癌

卵巣癌において、最も一般的なサブタイプで5年生存率が9~34%と低い高異型度漿液性癌(HGSOC: High-Grade Serous Ovarian Carcinoma)や HGSOC の前癌病変とされている漿液性卵管上皮癌(STIC: Serous tubal intraepithelial Carcinoma)では、免疫組織化学染色レベルで正常細胞に比べて、TFR1 の著しい増加、FPN の大幅な減少、フェリチンの増加がみられ、この両疾患で鉄代謝異常が起きていることが報告されている[4]。その一方で、漿液性癌の中では予後がよい低異型度漿液性癌(LGSOC: Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma)では、TFR1、IRP2、フェリチンの発現が減少し、FPN の発現が増加するなど正常細胞と似た特徴を示していることが知られている[24]。また、鉄代謝の変化がいつから現れるかについても研究が行われている。例えば、HGSOC の前駆体であるとされ、正常な卵管細胞にがん遺伝子を導入して作られた卵巣癌の腫瘍開始細胞(TICs: Tumor-initiating cells)でも同様の鉄代謝異常がみられ、腫瘍発生の初期段階から鉄代謝異常が起こっていることが報告され[4]、鉄関連蛋白を標的とすることで早期発見、早期治療に大きく寄与すると考えられる。

Ⅲ.フェロプトーシスについて

1.フェロプトーシスとは

フェロプトーシスは、オートファジーやアポトーシスとは異なり、鉄依存性、ROS 依存性及び過酸化脂質の蓄積を特徴とする新たに定義された細胞死である。ミトコンドリアの縮小、外膜の破裂、膜密度の増加など、主に細胞学的変化が特徴である[25]、

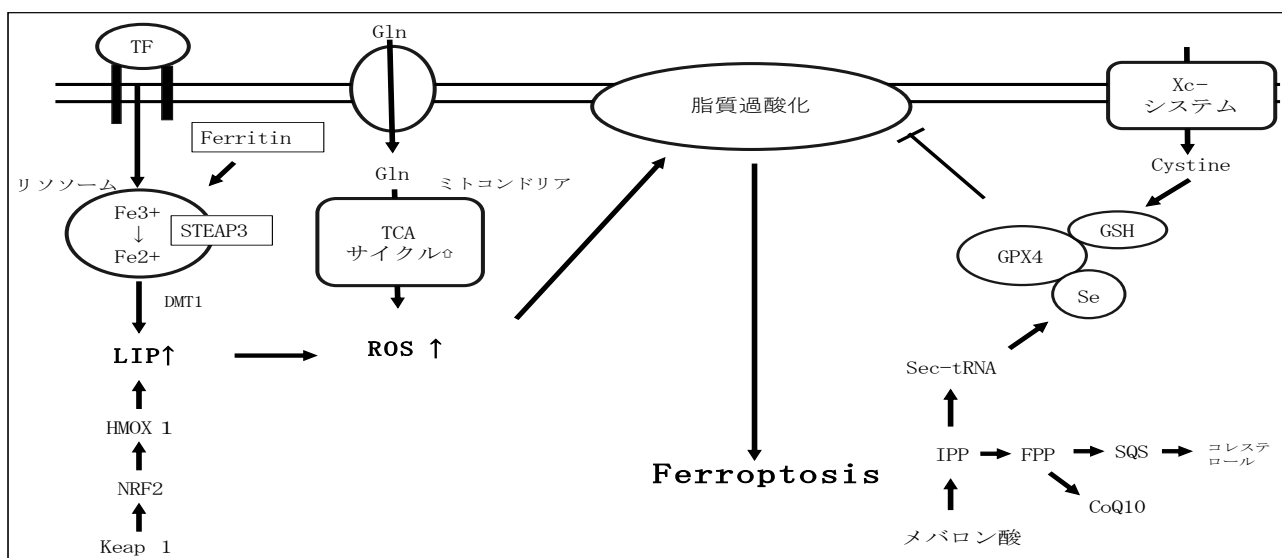


図 1. 癌細胞における Ferroptosis 発生機序

(Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer. Cancer Cell, 2019. より一部改変)

26]. 癌細胞では、鉄の増加によるフェロプトーシスを回避する機序が多く確認されているが、鉄の需要が癌細胞でさらに増加すると、フェロプトーシスの影響を受けやすくなることが分かっている。さらに、フェロプトーシスに対する感受性は、癌細胞のほうが正常細胞よりも高くなっていることが明らかになっている。鉄代謝異常が癌細胞の成長や増殖に影響を及ぼし、フェロプトーシスの発生にも関連しているため、新しい治療の標的としてフェロプトーシスが注目されており、フェロプトーシスの癌における研究が急速に進んでいる。癌の発育過程におけるフェロプトーシスの生理的役割については、まだよくわかっていないが、フェロプトーシスは、アポトーシスよりも免疫原性が高いと考えられており、がん治療における治療抵抗性を逆転させるための有効な治療戦略として期待される。

2. フェロプトーシスによる細胞死機序

1) フェロプトーシスと鉄代謝

鉄の輸入、輸出、貯蔵など、鉄のホメオスタシスに関与するさまざまな遺伝子やタンパク質が、フェロプトーシスに対する感受性を調節することが示されている。循環鉄は Fe^{3+} の形でトランスフェリンと結合し、TFR1 によって細胞内に入り、 Fe^{3+} は、STEAP3(Six-Transmembrane Epithelial of prostate

3)によって Fe^{2+} に還元される。最終的に、 Fe^{2+} は、DMT1(DMT1:divalent metal transporter1)によって媒介されるエンドソームから細胞質の LIP に放出され、フェントン反応により活性酸素($\cdot OH$)の生成とそれに続く過酸化脂質の蓄積によりフェロプトーシスが起る。また、リソソームは、NCOA4 (NCOA4: nuclear receptor coactivator4)を介した FTH(Ferritin H-chain)の分解を通じて、大量の鉄を蓄積することができる。さらに、ヘムの Fe^{2+} 、ビリベルジン、一酸化炭素への分解を媒介する HMOX1 (Heme oxygenase 1)の過剰な活性化は、LIP を増加させることでフェロプトーシスを亢進させる(図 1)。したがって、鉄の濃度が上昇すると、フェロプトーシスに対する脆弱性が高まる[27]。

2) フェロプトーシスと脂質代謝

アラキドン酸(AA)をアシル化 AA に優先的に変換するアシル-CoA シンテターゼ長鎖ファミリーメンバー4 (ACSL4:Acyl-CoA Synthetase Long chain family member4) のノックダウンやアシル化 AA のリン脂質への挿入を触媒するリゾホスファチジルコリンアシルトランスフェラーゼ 3(LPCAT3: Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 3)の欠損は、細胞をフェロプトーシスに対して抵抗性にする。メバロン酸の直接の代謝物であるイソペンテニルピ

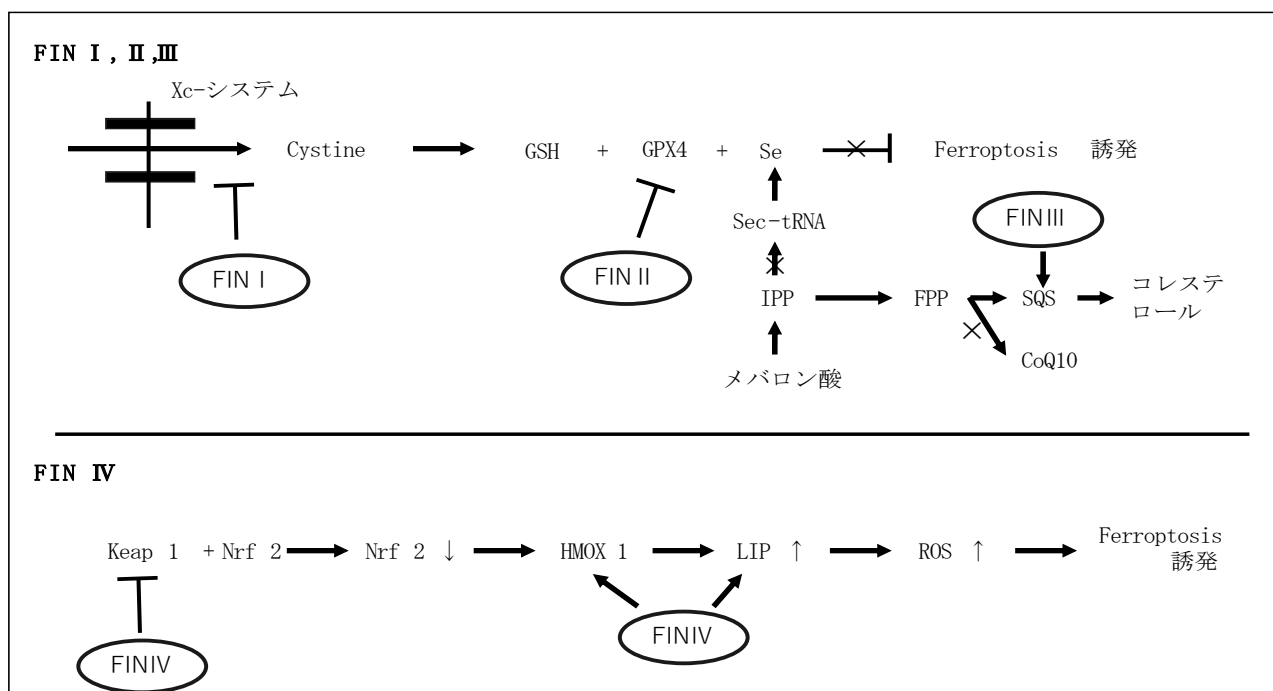


図 2.フェロプトース誘導剤の作用機序

(Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer.Cancer Cell,2019.より改変)

ロリン酸 (IPP:Isopentenyl diphosphate) は、コレステロールの生合成、Sec-tRNA のイソペンテニル化、CoQ10(Coenzyme Q10)の産生に重要である。IPP 合成の抑制は、セレンプロテイン GPX4(Glutathione peroxidase 4)への Sec の組み込みに必要な Sec-tRNA の成熟を阻害する。GPX4 は、PUFA (Poly unsaturated fatty acid)s-OOH から PUFA-OH へとヒドロペルオキシドを無毒化し、最終的に ROS の蓄積を減らす(図 1)。そのため、GPX4 は生体膜を過酸化損傷から守る唯一の GPX と考えられている。また、トリペプチド系の抗酸化物質である GSH(Glutathione)は、セレン依存性の GPX4 の補酵素として脂質のヒドロペルオキシドを還元する役割を担っている[27]。

3) フェロプトーシスと酸化物質代謝

Xc-システムは、細胞内 Glu を細胞外に、細胞外シスチンを細胞内に輸送し、メチオニンからの硫酸転移経路により GSH 合成のためにシスチンが Cys に変換される(図 1)[27]。Xc-システムが阻害され、シスチンの細胞内輸入が阻害されると、GSH が枯渇し、間接的に GPX4 が不活性化するため、最終的にフェロプトーシスを誘導する。

にフェロプトーシスを誘導する。

4) フェロプトーシスとエネルギー代謝

グルタミン分解として知られるグルタミン酸代謝は、シスチン欠乏によって引き起こされるフェロプトーシスに必要である。SLC1A5 トランスポーターを介したグルタミンの取り込みの阻害、ミトコンドリアのグルタミナーゼ (GLS2:Glutaminase 2) を介したグルタミンの代謝阻害、さらにグルタミン-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ 1(GOT1:Glutamic-Oxaloacetic Transaminase 1)を介したグルタミン酸からの α-ケトグルタル酸の合成の阻害により、フェロプトーシスが打ち消される。したがって、グルタミン分解は、ミトコンドリアの TCA サイクルにおいて、α-ケトグルタル酸を供給することで、フェロプトーシスを調節するとされている[27]。

IV.鉄代謝異常における治療標的

フェロプトーシスを誘導する 4 つの方法が発見されている。クラス I のフェロプトーシス誘導剤 (FIN:Ferroptosis inducer) は GSH を枯渇させること

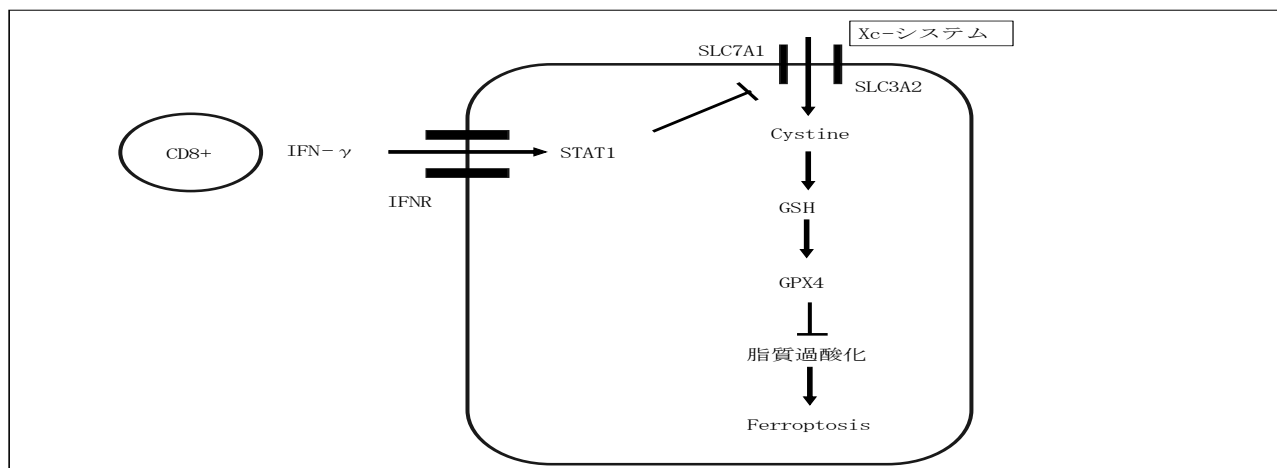


図 3. CD8⁺T 細胞による Ferroptosis 誘導機序

(Ferroptosis: a new approach for immunotherapy. Cell Death Discov, 2020. より一部改変)

で作用し、クラス II の FIN は GPX4 を直接標的にして不活性化、クラス III の FIN は SQS-メバロン酸経路を介して GPX4 と CoQ10 を枯渇させ、クラス IV の FIN は LIP を増加させるか鉄を酸化させることで脂質過酸化を誘導する(図 2)。さらに、フェロプトーシスを誘導する新たな抗がん治療戦略としてナノメディシンの使用がある。癌細胞の酸性環境下で酸化鉄ナノ粒子の取り込みと分解に続く加水分解により、フェントン反応と活性酸素の発生が促進され、癌細胞を殺すことができる[27]。薬剤耐性のあるパーシスター細胞は、グルタチオンと NADPH の両方のレベルが著しく低下しており、脂質過酸化に対する特異的な感受性を持っていることがわかった。また、GPX4 阻害剤は、パーシスター細胞においてフェロプトーシスによる細胞死を介して特異的に致死させることが明らかになっており、フェロプトーシスはアポトーシスとは全く異なる細胞死プロセスであることから、FIN は、アポトーシスを誘導する化学療法薬の薬剤耐性を克服するための有望な戦略として大いに期待されている[25]。

癌に対しての免疫療法は、免疫反応を誘導して癌細胞を標的に除去することで、腫瘍の成長、増殖を抑制している。治療効果は見られるものの一時的なもので、現在では多くの腫瘍細胞で再発性が見られ、癌治療における課題の一つとなっている。ほとんどの腫瘍細胞で高発現している PD-L1 を標的とし、PD-1 や PD-L1 阻害剤を用いた免疫療法が一般的で

ある。フェロプトーシスは、免疫療法とも関連しており、FIN が、治療効果を高める可能性が示唆されている。免疫療法によって活性化された CD8⁺T 細胞は、IFN- γ を産生し、Xc-システム内のサブユニットの SLC7A11、SLC3A2 などの遺伝子発現を低下させ、腫瘍細胞の脂質過酸化を促進させる。これによりフェロプトーシスの誘発が起こり、抗腫瘍作用が増加し、癌細胞を死滅させる(図 3)[28]。T 細胞は鉄との関係が強く、鉄が不足すると T 細胞の増殖が阻害され、過剰に存在すると DNA 損傷を引き起こす[29]。一方で B 細胞は、細胞の種類によってフェロプトーシスへの感受性が異なっている。B1 細胞や辺縁帯 B 細胞(MZB 細胞:Marginal-Zone B Cell)は、濾胞性 B 細胞(FoB 細胞:Follicular-Zone B cell)に比べて脂肪酸トランスポーターの CD36 の発現量が多く、脂質過酸化が起こりやすくなり、フェロプトーシスが誘導され、B 細胞の免疫応答に影響を与えることが明らかになっている(図 4)[29]。マクロファージでも、B 細胞と同様の性質を持っている。炎症作用を持つ M1 マクロファージは、M2 マクロファージに比べて、一酸化窒素合成酵素(iNOS:inducible Nitric Oxide Synthase)の発現量が高く、脂質過酸化に対して拮抗性を持つため、フェロプトーシスへの感受性が低いと考えられている[30]。TME では、腫瘍細胞内の CD8⁺T 細胞上に存在する CD36 が脂肪酸の運搬の仲介をし、フェロプトーシスを誘導することで、サイトカインの放出が減り、T 細胞の抗腫瘍作用が

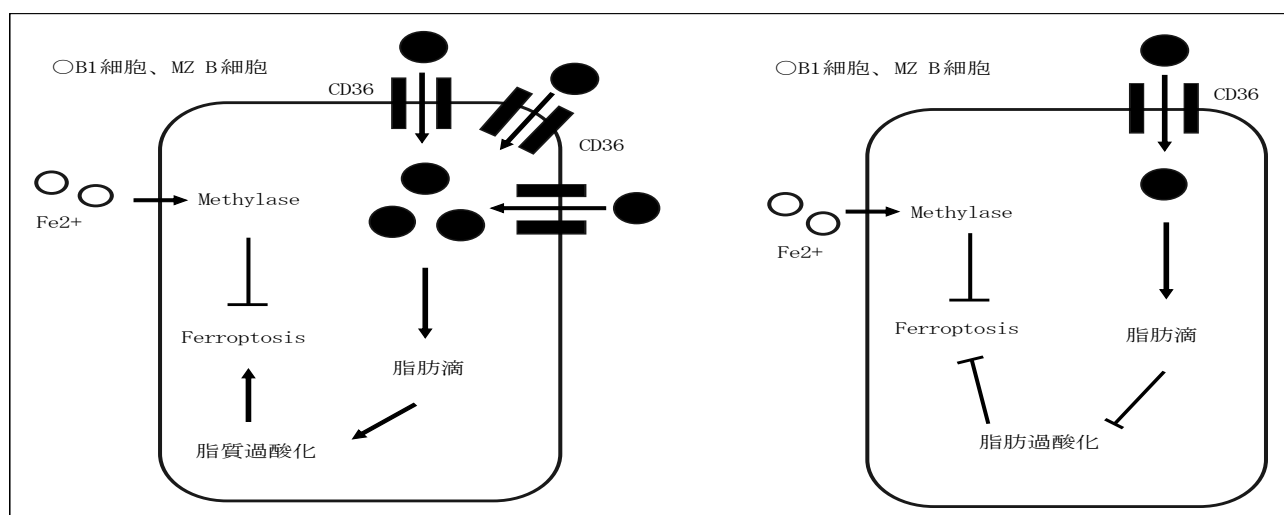


図 4.B 細胞におけるフェロプトーシス

(Ferroptosis: a new approach for immunotherapy. Cell Death Discov, 2020. より引用)

低下することが明らかになっている[30]。CD8⁺T 細胞由来のフェロプトーシスを阻害すると、抗腫瘍機能が向上し、フェロプトーシスを誘導すると、その機能が低下することを実証した研究もあり、フェロプトーシスと免疫療法の相互関係メカニズムについては、更なる研究が必要である。

このように、フェロプトーシスを標的とする治療に関する研究は多くされており、フェロプトーシスと CD36 を標的として用いることで更なる治療効果が期待できる可能性がある。しかし、フェロプトーシスを起こした腫瘍細胞や起こす可能性のある免疫細胞は、PEG2(Prostaglandin 2)などの免疫抑制物質の放出や白血球の死に伴う免疫低下、更には免疫逃避を促進する可能性がある。また、フェロプトーシスは、腫瘍の進行を抑制する一方で、損傷関連分子パターン(DAMP: Damage-associated molecular patterns)シグナルを放出することで炎症作用を引き起こし、腫瘍微小環境を誘導する。これにより、腫瘍の成長を促進することが可能なため、フェロプトーシスを標的にする治療戦略は、慎重に考慮する必要がある。

V. 終わりに

現在までに鉄代謝の変化について、種々の悪性腫瘍で明らかになりつつある。今日、外科的治療以外

にも化学療法や放射線治療、免疫療法など患者への侵襲性の少なく、効果が見られる治療法が多く発展しているにもかかわらず、日本における悪性腫瘍の死亡者数は年々増加している。これは、癌細胞が治療抵抗性や再発性などを持つためである。このような現状を踏まえると、多くの癌で見られる鉄代謝異常に観点を置いた治療の開発、発展がこの課題を解く鍵の1つとして期待される。鉄代謝異常に観点を置いた治療としてフェロプトーシスを軸とした治療法が今後期待される。様々な癌治療とフェロプトーシスの相互作用はまだ詳しくわかっていないが、フェロプトーシスと他の治療法を併用することで治療効果が高まることが分かっており、これらの試験や開発が盛んに行われている。このように、鉄代謝異常の詳細なメカニズムや、フェロプトーシスを中心とした治療の解明は、今後の癌治療、予後に非常に重要であると考えられる。

VI. 参考文献

1. Gammella, E., et al., *Iron Availability in Tissue Microenvironment: The Key Role of Ferroportin*. Int J Mol Sci, 2021. 22(6).
2. Shen, Y., et al., *Transferrin receptor 1 in cancer: a new sight for cancer therapy*. Am J Cancer Res, 2018. 8(6): p. 916-931.

3. Forciniti, S., et al., *Iron Metabolism in Cancer Progression*. Int J Mol Sci, 2020. 21(6).
4. Basuli, D., et al., *Iron addiction: a novel therapeutic target in ovarian cancer*. Oncogene, 2017. 36(29): p. 4089-4099.
5. Sanagoo, A., et al., *A systematic review and meta-analysis on the association of serum and tumor tissue iron and risk of breast cancer*. Caspian J Intern Med, 2020. 11(1): p. 1-11.
6. Liu, K.Y., et al., *Iron intake with the risk of breast cancer among Chinese women: a case-control study*. Public Health Nutr, 2021: p. 1-13.
7. Pan, X., et al., *Hepcidin and ferroportin expression in breast cancer tissue and serum and their relationship with anemia*. Curr Oncol, 2016. 23(1): p. e24-6.
8. Torti, S.V. and F.M. Torti, *Cellular iron metabolism in prognosis and therapy of breast cancer*. Crit Rev Oncog, 2013. 18(5): p. 435-48.
9. Wang, L., et al., *The iron chelator desferrioxamine synergizes with chemotherapy for cancer treatment*. J Trace Elem Med Biol, 2019. 56: p. 131-138.
10. Rensi, N., et al., *Evaluation of TFR-1 Expression in Feline Mammary Cancer and In Vitro Antitumor Efficacy Study of Doxorubicin-Loaded H-Ferritin Nanocages*. Cancers (Basel), 2021. 13(6).
11. Prutki, M., et al., *Altered iron metabolism, transferrin receptor 1 and ferritin in patients with colon cancer*. Cancer Lett, 2006. 238(2): p. 188-96.
12. Cui, C., et al., *Downregulation of TfR1 promotes progression of colorectal cancer via the JAK/STAT pathway*. Cancer Manag Res, 2019. 11: p. 6323-6341.
13. Hamara, K., et al., *Alterations in expression profile of iron-related genes in colorectal cancer*. Mol Biol Rep, 2013. 40(10): p. 5573-85.
14. Jeong, S.M., S. Hwang, and R.H. Seong, *Transferrin receptor regulates pancreatic cancer growth by modulating mitochondrial respiration and ROS generation*. Biochem Biophys Res Commun, 2016. 471(3): p. 373-9.
15. Toshiyama, R., et al., *Association of iron metabolic enzyme hepcidin expression levels with the prognosis of patients with pancreatic cancer*. Oncol Lett, 2018. 15(5): p. 8125-8133.
16. Kukulj, S., et al., *Altered iron metabolism, inflammation, transferrin receptors, and ferritin expression in non-small-cell lung cancer*. Med Oncol, 2010. 27(2): p. 268-77.
17. Ward, H.A., et al., *Haem iron intake and risk of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort*. Eur J Clin Nutr, 2019. 73(8): p. 1122-1132.
18. Fan, Y., et al., *Hepcidin Upregulation in Lung Cancer: A Potential Therapeutic Target Associated With Immune Infiltration*. Front Immunol, 2021. 12: p. 612144.
19. Chen, S., et al., *Association between serum iron levels and the risk of cervical cancer in Chinese: a meta-analysis*. J Int Med Res, 2020. 48(3): p. 300060519882804.
20. Chan, K.T., et al., *Overexpression of transferrin receptor CD71 and its tumorigenic properties in esophageal squamous cell carcinoma*. Oncol Rep, 2014. 31(3): p. 1296-304.
21. Ye, J., et al., *A novel iron(II) phenanthroline complex exhibits anticancer activity against TFR1-overexpressing esophageal squamous cell carcinoma cells through ROS accumulation and DNA damage*. Biochem Pharmacol, 2019. 166: p. 93-107.
22. Genkinger, J.M., et al., *Long-term dietary heme iron and red meat intake in relation to endometrial cancer risk*. Am J Clin Nutr, 2012. 96(4): p. 848-54.
23. Babu, K.R. and M.U. Muckenthaler, *miR-20a regulates expression of the iron exporter ferroportin in lung cancer*. J Mol Med (Berl),

2016. 94(3): p. 347-59.
24. Grzelak, M.M., et al., *Investigation of the role and chemical form of iron in the ovarian carcinogenesis process*. J Trace Elem Med Biol, 2020. 60: p. 126500.
25. Xu, T., et al., *Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy*. J Cell Mol Med, 2019. 23(8): p. 4900-4912.
26. Mou, Y., et al., *Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer*. J Hematol Oncol, 2019. 12(1): p. 34.
27. Hassannia, B., P. Vandenabeele, and T. Vanden Berghe, *Targeting Ferroptosis to Iron Out Cancer*. Cancer Cell, 2019. 35(6): p. 830-849.
28. Zeng, C., et al., *Ferroptosis: a new approach for immunotherapy*. Cell Death Discov, 2020. 6(1): p. 122.
29. Li, S. and Y. Huang, *Ferroptosis: an iron-dependent cell death form linking metabolism, diseases, immune cell and targeted therapy*. Clin Transl Oncol, 2021.
30. Shi, L., et al., *Emerging roles of ferroptosis in the tumor immune landscape: from danger signals to anti-tumor immunity*. FEBS J, 2021.