

Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity

田所, 知命

<https://hdl.handle.net/2324/4474980>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名：田所 知命

論 文 名：Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity

(ミトコンドリア依存性フェロトーシスはドキソルビシン心毒性において重要な役割を果たす)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

抗癌剤であるドキソルビシンは (DOX) はドキソルビシン誘発心筋症と呼ばれる心毒性 (DIC) を引き起こす。この心毒性によって悪性腫瘍に対する化学療法はしばしば制限され、予後不良と関連している。しかしながら、この心毒性の根底にある分子機序はまだ完全には解明されていない。我々は DOX がグルタチオンペルオキシダーゼ 4 (GPx4) を低下させ、ミトコンドリアの DOX-Fe²⁺ 複合体を介して過剰な過酸化脂質を誘導し、ミトコンドリア依存性フェロトーシスを引き起こしたことを示す。また、ミトコンドリア依存性フェロトーシスが DOX 心毒性の主要な原因であることも示している。DOX をマウスに投与して 14 日目に、左室駆出率は有意に低下し、線維化および TUNEL 陽性細胞は誘導された。さらに、内因性のフェロトーシスの制御分子である GPx4 は、特にミトコンドリアにおいて低下し、過酸化脂質の蓄積を伴っていた。これらの心臓障害は GPx4 過剰発現マウスで減弱し、GPx4 ヘテロ KO マウスで増悪した。培養心筋細胞において、ミトコンドリアにおける GPx4 の過剰発現、および Fe²⁺をターゲットにした鉄のキレートによって DOX 誘発性フェロトーシスは抑制され、DOX がミトコンドリアを契機としたフェロトーシスを誘導したことが示された。さらに、ferrostatin-1 と zVAD-FMK によってフェロトーシスとアポトーシスを同時に阻害すると、DOX 誘発性の心筋細胞死は完全に抑制された。我々の発見はミトコンドリア依存性フェロトーシスが DIC の進展において重要な役割を果たしており、フェロトーシスが DOX 心毒性における主要な制御性細胞死であることを示すものである。