

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)

(別紙様式2)

氏名	田所 知命			
論文名	Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	池田 史代
	副査	九州大学	教授	塩瀬 明
	副査	九州大学	教授	康 東天

論文審査の結果の要旨

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。申請者らは 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。これら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。

以上の成績は悪性腫瘍治療における心筋症誘導機構の理解の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、概ね適切な回答を得た。

また、本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。