

Doxorubicin causes ferroptosis and cardiotoxicity by intercalating into mitochondrial DNA and disrupting Alas1-dependent heme synthesis

阿部, 巧

<https://hdl.handle.net/2324/6787509>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 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： 阿部 巧

論文名： Doxorubicin causes ferroptosis and cardiotoxicity by intercalating into mitochondrial DNA and disrupting Alas1-dependent heme synthesis

(ドキシソルビシンはミトコンドリアDNAへ集積しAlas1依存性のヘム合成を破綻させることでフェロトーシスと心毒性を引き起こす)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

臨床におけるドキシソルビシン (doxorubicin ; DOX) の使用はDOX誘発性心筋症 (DOX-induced cardiomyopathy ; DIC) として知られている心毒性のために制限されている。鉄の過負荷や過剰な脂質過酸化物が引き金となり引き起こされるミトコンドリア依存性フェロトーシスはDICの進展において重要な役割を果たしている。本論文では、DOXがミトコンドリアDNA (mitochondrial DNA ; mtDNA) 内に入り込むことでミトコンドリアへ蓄積し、mtDNA量依存的にフェロトーシスを誘発することを示した。それに加えて、DOXはヘム合成の律速酵素であるアミノレブリン酸シンターゼ (5'-aminolevulinate synthase 1 ; Alas1) を減少させることでヘム合成を破綻させ、鉄利用障害を引き起こし、結果として鉄の過負荷およびフェロトーシスを引き起こすことを培養心筋細胞で示した。Alas1の過剰発現はこれらの結果を予防した。Alas1によって産生される5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid ; 5-ALA) は培養心筋細胞およびマウスにおいて鉄の過剰や脂質過酸化を抑制し、DOXによるフェロトーシスおよびDICを予防した。我々の知見は、心筋細胞におけるDOXと鉄のミトコンドリアへの蓄積が協調してフェロトーシスを誘発することを明らかにし、5-ALAがDICに対する潜在的な治療薬となり得ることを提唱するものである。