

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)

(別紙様式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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 山浦 健 副査 九州大学 教授 塩瀬 明 副査 九州大学 教授 久場 敬司

論文審査の結果の要旨

臨床におけるドキソルビシン (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量依存性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障害し、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。

申請者らの知見は、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。

以上の成績はこの方面の研究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適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数 (15名) 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、博士 (医学) の学位に値すると認める。