

Deferasirox Targeting Ferroptosis Synergistically Ameliorates Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Conjunction With Cyclosporine A

石丸, 晃成

<https://hdl.handle.net/2324/7182375>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2023 The Authors



氏 名： 石丸 晃成

論文名： Deferasirox Targeting Ferroptosis Synergistically Ameliorates Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Conjunction With Cyclosporine A

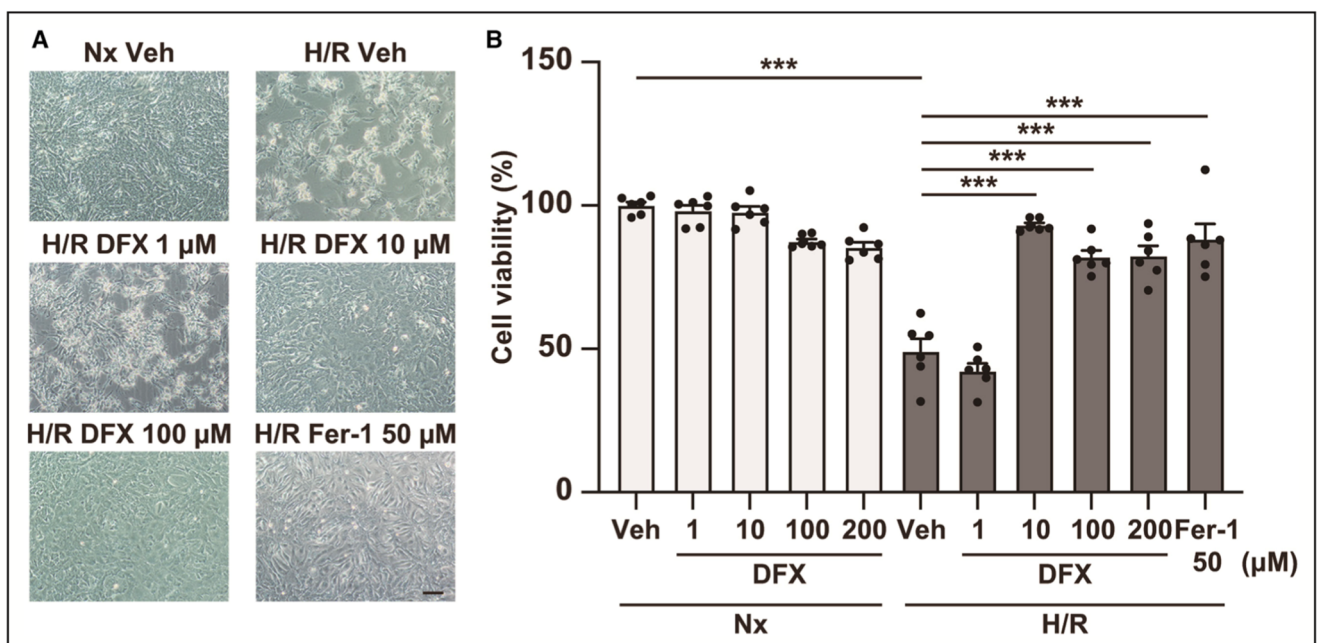
(フェロトーシスを標的としたデフェラシロクスはシクロスポリン A と協調的に心筋虚血再灌流傷害を改善する)

区 分： 甲

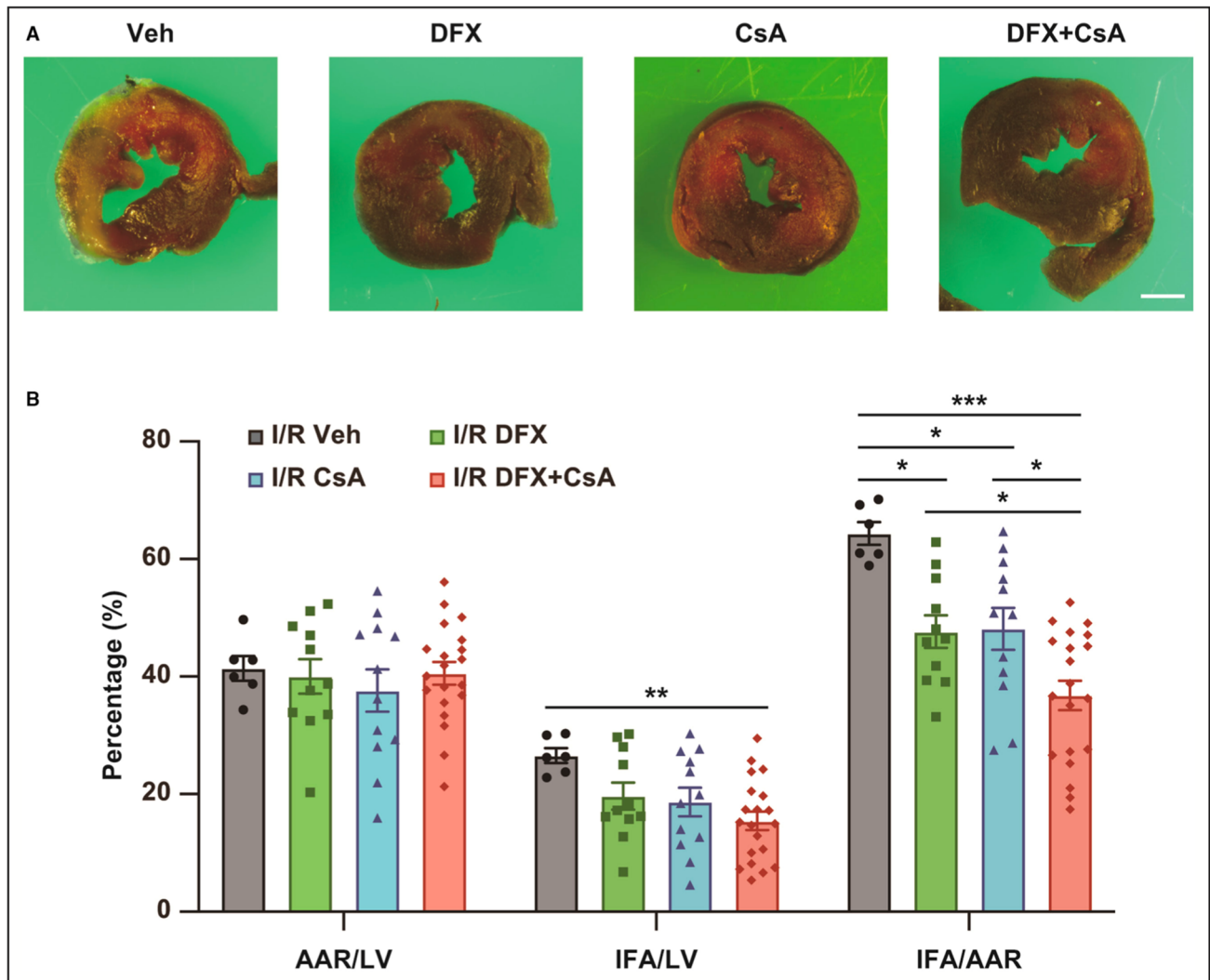
論 文 内 容 の 要 旨

【背景】 鉄依存性の制御性細胞死であるフェロトーシスは、シクロスポリン A (cyclosporin A, CsA) で阻害されるミトコンドリア膜透過性遷移 (mitochondrial permeability transition, MPT) 駆動性ネクローシスと共に、心筋虚血再灌流 (ischemia reperfusion, I/R) 傷害における主要な細胞死である。しかしながら、心筋 I/R 傷害におけるフェロトーシスを標的とした治療法は未だ開発されていない。そこで我々は、培養心筋細胞での低酸素・再酸素化 (hypoxia/reoxygenation, H/R) により誘導されるフェロトーシスおよび心筋 I/R 傷害において、鉄キレート剤であるデフェラシロクス (deferasirox, DFX) の治療効果を検討することを目的とした。

【方法・結果】 培養心筋細胞において、H/R により誘発される小胞体 (endoplasmic reticulum, ER) の鉄過剰、脂質過酸化およびフェロトーシスに対する DFX の効果を検討した。I/R 傷害モデルマウスにおいて、DFX および/または CsA 投与後の梗塞サイズおよび病的な心臓リモデリングを検討した。培養心筋細胞において、DFX は低酸素あるいは H/R により誘発される ER の鉄過剰、脂質過酸化、フェロトーシスを抑制した (下図 3)。



I/R 24 時間後の I/R 傷害心筋において、DFX 投与は ER の鉄レベルを低下させ、脂質過酸化とフェロトーシスの増加を抑制した。DFX と CsA はそれぞれ独立して I/R 傷害後の梗塞サイズを同程度に縮小し、さらに DFX と CsA の併用療法は協調的に梗塞サイズを縮小した（梗塞面積/虚血面積；対照群：64±2%；DFX 治療群：48±3%；CsA 治療群：48±4%；DFX+CsA 治療群：37±3%）（下図 7）。



その結果、DFX と CsA の併用療法は I/R 14 日後の病的な心臓リモデリングを改善した。

【結論】 DFX と CsA の併用療法は、急性心筋梗塞後の I/R 傷害を抑制し、病的な心臓リモデリングを改善するための臨床的に実施可能かつ効果的な治療法となる可能性がある。