

【目的】 心血管病は本邦における死因の約 3 割を占める疾患群であり、さらなる病態解明とその治療法の確立が望まれる。以前より脂質酸化物は心血管病の進展において重要な役割を果たしていることが報告されてきたが、依然として過酸化脂質が病態進展に寄与する分子機序は明らかではない。本研究では、近年新規に提唱された過剰な過酸化脂質に基づく制御性細胞死であるフェロトーシス (ferroptosis) とその主たる制御分子である glutathione peroxidase 4 (GPx4) に着目し、心血管病の中でも特に過酸化脂質が病態に深く関与していることが示唆されているドキシソルビシン心筋症でのこれらの役割についての解析を行った。

【方法】 C57BL/6J マウスおよび GPx4 過剰発現マウスにドキシソルビシン心筋症モデルを作製し、心機能および生化学的な解析を行った。また新生仔ラットから得た単離培養心筋細胞にドキシソルビシン刺激を加え、フェロトーシス阻害剤である ferrostatin-1 (Fer-1) およびアポトーシスの阻害剤である zVAD-FMK を用いて、ドキシソルビシンによって誘導される細胞死の詳細な解析を行った。

【結果】 ドキシソルビシン心筋症モデルの心筋組織においては、心収縮能の低下や心筋細胞死といった心筋傷害とともに GPx4 が有意に減少しており、過酸化脂質が増加していることが確認された。一方で、GPx4 の過剰発現マウスではこれらの心筋傷害が改善された。単離心筋細胞を用いた検討では、ドキシソルビシンによる刺激により GPx4 の減少とともに 6 割程度の細胞死が誘導された。脂質親和性抗酸化剤の一種であり、フェロトーシス阻害剤とされる Fer-1 の添加により、3 割程度の細胞死が抑制され、またアポトーシスの阻害剤である zVAD-FMK の添加により、3 割程度の細胞死が抑制された。さらに Fer-1 と zVAD-FMK 両者の添加によりドキシソルビシンによる細胞死がほぼ完全に抑制されることが示された。以上の結果より、ドキシソルビシン心筋症における細胞死においてはアポトーシスとともに GPx4 の減少に伴うフェロトーシスが病態進展に重要な役割を果たしていることが示唆された。

ドキシソルビシンに伴う GPx4 の減少とそれに伴うフェロトーシスはアポトーシスとともにドキシソルビシン心筋症の病態進展に寄与する

