

研究助成 2019 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	九州大学大学院医学研究院循環器内科学
氏 名	池田 昌隆
研究テーマ	虚血再灌流傷害におけるフェロトーシスの役割解明と治療法の開発

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

■ **研究目的と研究手法**

早期血行再建の普及により心筋梗塞の急性期死亡は改善している一方、梗塞後心不全患者は増加しており、残存リスクである虚血再灌流傷害に対する治療法が期待されている。本研究では、2012年にDixonらにより提唱された過剰な鉄に基づく過酸化脂質によって生じる制御性細胞死であるフェロトーシスに着目し、その制御分子であるGPx4の遺伝子改変マウスを用いた虚血再灌流モデルおよび低酸素再酸素化刺激（hypoxia/reoxygenation: H/R）を加えた単離培養心筋細胞を解析することにより、虚血再灌流傷害におけるフェロトーシスの役割とその分子機序を解明し、新たな治療法を確立することを目的とする。

■ **研究成果**

GPx4 過剰発現マウスでは虚血再灌流傷害に伴う梗塞巣が縮小し、GPx4 ヘテロノックアウトマウスでは増悪した。さらに野生型に再灌流 10 分前にシクロスポリンを単回投与したところ、GPx4 Tg マウスとほぼ同等の梗塞巣縮小効果を認めた。さらに GPx4-TG マウスに CsA 投与を行ったところ、相加的な梗塞巣縮小効果が認められた。以上より、MPT-driven necrosis とフェロトーシスは独立した細胞死であり、両者を標的とした治療により相加的に梗塞巣を抑制し得ることが明らかとなった。

次に H/R 刺激下での細胞死の解析を行った。培養心筋細胞において H/R 刺激にて増加した過酸化脂質と誘導された細胞死がフェロトーシス阻害剤である ferrostatin-1 により有意に抑制された。さらに H/R 刺激にて確認されたフェロトーシスは細胞質型の GPx4 過剰発現では抑制されるものの、ミトコンドリア型の GPx4 の過剰発現では抑制されなかった。

以上の結果より、1) フェロトーシスは、既知の I/R における主たる細胞死である MPT-driven necrosis とは独立した細胞死であり、フェロトーシスを標的とした介入は梗塞巣縮小において独立した相加効果が得られること、2) H/R 刺激に応答し、ミトコンドリア以外のオルガネラにおいて鉄過剰状態が生じることでフェロトーシスが生じていることが明らかとなった。

これらの結果から、表現型と分子機序（主たるオルガネラ）の両面においてフェロトーシスが MPT-driven necrosis とは独立した細胞死として生じることが示された。

研究助成 2019 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	九州大学大学院医学研究院循環器内科学
氏	名	池田 昌隆

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 	
1	Ishikita A, Matsushima S, Ikeda S, Okabe K, Nishimura R, Tadokoro T, Enzan N, Yamamoto T, Sada M, Tsutsui Y, Miyake R, <u>Ikeda M</u> , Ide T, Kinugawa S, Tsutsui H. <i>iScience</i> 24 (12): 103517 (2021). 査読有.
2	Kuwabara T, Ishikawa F, <u>Ikeda M</u> , Ide T, Shigematsu TK, Tanaka Y, Kondo M. SATB1-dependent mitochondrial ROS production controls TCR signaling in CD4 T cells. <i>Life Science Alliance</i> 4 (11): e202101093 (2021). 査読有.
3	<u>Ikeda M (Corresponding author)</u> , Ide T, Tadokoro T, Miyamoto HD, Ikeda S, Okabe K, Ishikita A, Sato M, Abe K, Furusawa S, Ishimaru K, Matsushima S, Tsutsui H. Excessive Hif-1 α expression induces cardiac rupture via p53-dependent apoptosis after myocardial infarction. <i>J Am Heart Assoc</i> 10: e020895 (2021).
4	Tohyama T, Ide T, <u>Ikeda M</u> , Kaku H, Enzan N, Matsushima S, Funakoshi K, Kishimoto J, Todaka K, Tsutsui H. Machine learning-based model for predicting 1 year mortality of hospitalized patients with heart failure. <i>ESC Heart Fail</i> 8: 4077-4085 (2021). 査読有.
5	<u>Ikeda M (Corresponding author)</u> , Ide T, Furusawa S, Ishimaru K, Tadokoro T, Miyamoto H, Ikeda S, Okabe K, Ishikita A, Abe K, Matsushima S, Tsutsui H. Heart rate reduction with ivabradine prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. <i>Cardiovasc Drugs Ther</i> (2021). 査読有.
6	Tadokoro T, <u>Ikeda M (Corresponding author)</u> , Ide T, Deguchi H, Ikeda S, Okabe K, Ishikita A, Matsushima S, Koumura T, Yamada K, Imai H, and Tsutsui H. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a key role in doxorubicin cardiotoxicity. <i>JCI Insight</i> 5: e132747 (2020). 査読有.
7	Deguchi H, <u>Ikeda M (Correspondence author)</u> , Ide T, Tadokoro T, Ikeda S, Okabe K, Ishikita A, Saku K, Matsushima S, Tsutsui H. Roxadustat markedly reduces myocardial ischemia reperfusion injury in mice. <i>Circ J</i> 84 (6): 1028-1033 (2020). 査読有.

8	Okabe K, Matsushima S, Ikeda S, <u>Ikeda M</u> , Ishikita A, Tadokoro T, Enzan N, Yamamoto T, Sada M, Deguchi H, Shinohara K, Ide T, and Tsutsui H. DPP-4 inhibitor attenuates angiotension II-induced cardiac hypertrophy via GLP-1-dependnet suppression of Nox4-HDAC4 pathway. <i>Hypertension</i> 75: 991-1001 (2020). 査読有.
9	Ikeda S, Matsushima S, Okabe K, <u>Ikeda M</u> , Ishikita A, Tadokoro T, Enzan N, Yamamoto T, Sada M, Deguchi H, Morimoto S, Ide T, Tsutsui H. Blockage of L-type Ca ²⁺ channel attenuates doxorubicin-induced cardiomyopathy via suppression of CaMKII-NF-κB pathway. <i>Sci Rep</i> 9: 9850 (2019). 査読有.

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021年4月17日	第7回日本心筋症研究会 池田昌隆、井手友美、松島将士、筒井裕之 α-ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞（αGalCer/CD）は拡張型心筋症マウスの左室リモデリングおよび生命予後を改善する
2	2020年8月29日	European Society of Cardiology Congress 2020 Masataka Ikeda Activation of invariant natural killer T cells for heart failure therapy
3	2020年8月21日	第6回日本心筋症研究会 田所知命、池田昌隆、井手友美、出口裕子、池田宗一郎、岡部浩祐、石北陽仁、松島将士、幸村知子、山田健一、今井浩孝、筒井裕之 ミトコンドリア制御性フェロトーシスはドキシソルビシン心筋症における主要な制御性細胞死である
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2022年4月頃 (under revision)	Masataka Ikeda (Corresponding author), Tomomi Ide, Shouji Matsushima, Soichiro Ikeda, Kosuke Okabe, Akihito Ishikita, Tomonori Tadokoro, Masashi Sada, Ko Abe, Midori Sato, Akiko Hanada, Shinobu Arai, Atsushi Nonami, Shinichi Mizuno, Sachio Morimoto, Shinichiro Motohashi, Koichi Akashi, Masaru Taniguchi, Hiroyuki Tsutsui. Immunomodulatory cell therapy using α-GalCer-pulsed dendritic cells ameliorates heart failure in a murine dilated cardiomyopathy model. Circ Heart Fail (under revision).
2	2022年4月頃 (under revision)	Hiroko Deguchi Miyamoto, Masataka Ikeda (Corresponding author), Tomomi Ide, Tomonori Tadokoro, Shun Furusawa, Ko Abe, Kosei Ishimaru, Nobuyuki Enzan, Masashi Sada, Taishi Yamamoto, Shouji Matsushima, Tomoko Koumura, Ken-ichi Yamada, Hirotaka Imai, Hiroyuki Tsutsui. Iron overload via heme degradation in the endoplasmic reticulum triggers ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury. JACC Basic Transl. Sci. (under revision).