

第 10 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 – 研究成果報告書（追加助成） <概要>

所 属	九州大学病院循環器内科
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

- 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

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 (ischemia/reperfusion injury, I/R) に対する治療法の確立が期待されている。私たちは、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り生じる鉄依存性の細胞死フェロトーシスが I/R において重要な細胞死であること、また I/R 伴って生じる HO-1 の発現亢進がヘムの分解を促進し、小胞体内の鉄過剰を引き起こすことでフェロトーシスの契機となっていることを明らかにした (Miyamoto et al., JACC Basic Transl Sci, 2022)。しかしながら、急性心筋梗塞を前提とした I/R 傷害においてフェロトーシスを標的として梗塞サイズを縮小し得る治療法は確立していない。

■ 研究手法

本研究では、新生仔ラットから単離した培養心筋細胞において低酸素再酸素化によりフェロトーシスを誘導し、誘導されたフェロトーシスに対する鉄キレート剤・デフェラシロクスの有効性を検証した。さらに、マウス I/R モデルに CsA とともにデフェラシロクスを投与し、急性期の梗塞サイズおよび遠隔期の病的リモデリングに対する有効性を検証した。

■ 研究成果

デフェラシロクスは、H/R により生じる小胞体内の鉄過剰、過酸化脂質、そしてフェロトーシスを有意に抑制した。次に、マウス I/R モデルにおいて虚血後再灌流前にデフェラシロクスを単回経口投与し、24 時間後の梗塞サイズを評価した。デフェラシロクスの投与により心筋組織の小胞体内の鉄量は抑制され、I/R により生じる梗塞サイズは有意に減少した。また、デフェラシロクスによる梗塞サイズ縮小効果は、CsA の静脈投与による縮小効果と同程度であり、デフェラシロクスと CsA の併用療法は、梗塞サイズを相加的に減少させ、14 日後 (遠隔期) の心機能および病的な心臓リモデリングを改善した。

以上の結果より、デフェラシロクスは急性心筋梗塞を前提とした虚血後再灌流前の投与でも I/R におけるフェロトーシスを十分に抑制することが明らかとなり、デフェラシロクスと CsA の併用は I/R に伴う梗塞サイズを相加的に減少することで遠隔期の心機能を改善し得る新たな治療戦略となり得ることが示唆された。

(Ishimaru K, Ikeda M et al., Deferasirox targeting ferroptosis synergistically ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury in conjunction with cyclosporine A. J Am Heart Assoc 2024; 13:e031219, doi.org/10.1161/JAHA.123.031219)

第 10 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（追加助成） <発表実績/予定一覧>

所	属	九州大学病院循環器内科
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。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 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、自分の名前に下線を引く。 ● 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	Ishimaru K, <u>Ikeda M (corresponding author)</u> , Miyamoto DH, Furusawa S, K Abe, Watanabe M, Kanamura T, Fujita S, Nishimura R, Toyohara T, Matsushima S, Koumura T, Yamada KI, Imai H, Tsutsui H, Ide T. Deferasirox targeting ferroptosis synergistically ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury in conjunction with cyclosporine A. <i>J Am Heart Assoc</i> 13: e031219 (2024). 査読有.
2	Furusawa S, <u>Ikeda M (corresponding author)</u> , Ide T, Kanamura T, Miyamoto DH, Abe K, Ishimaru K, Watanabe M, Tsutsui Y, Miyake R, Fujita S, Tohyama T, Matsushima S, Baba Y, Tsutsui H. Cardiac autoantibodies against cardiac troponin I in post-myocardial infarction heart failure: Evaluation in a novel murine model and applications in therapeutics. <i>Circ Heart Fail</i> 16: e010347 (2023). 査読有.
3	Abe K, <u>Ikeda M (corresponding author)</u> , Ide T, Tadokoro T, Miyamoto DH, Furusawa S, Tsutsui Y, Miyake R, Ishimaru K, Watanabe M, Matsushima S, Koumura T, Yamada KI, Imai H, Tsutsui H. Doxorubicin causes ferroptosis and cardiotoxicity by intercalating into mitochondrial DNA and disrupting Alas1-dependent heme synthesis. <i>Sci Signal</i> 15: eabn8017 (2022). 査読有.
4	Miyamoto DH, <u>Ikeda M (corresponding author)</u> , Ide T, Tadokoro T, Furusawa S, Abe K, Ishimaru K, Enzan N, Sada M, Yamamoto T, Matsushima S, Koumura T, Yamada KI, Imai H, Tsutsui H. Iron overload via heme degradation in the endoplasmic reticulum triggers ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury. <i>JACC Basic Transl Sci</i> 7: 800-819 (2022). 査読有.
5	Tadokoro T, <u>Ikeda M (corresponding author)</u> , Abe K, Ide T, Miyamoto DH, Furusawa S, Ishimaru K, Watanabe M, Ishikita A, Matsushima S, Koumura T, Yamada KI, Imai H, Tsutsui H. Ethoxyquin is a competent radical-trapping antioxidant for preventing ferroptosis in doxorubicin cardiotoxicity. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> 80: 690-699 (2022). 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。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 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	2023年12月	第6回医薬品毒性機序研究会、池田昌隆/井手友美 アントラサイクリン系抗がん剤心毒性におけるフェロトーシス
2	2023年11月	第96回日本生化学会大会、池田昌隆 心血管疾患におけるフェロトーシス
3	2023年10月	第44回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、池田昌隆/井手友美 心血管疾患におけるフェロトーシス
4	2023年3月	第87回日本循環器学会学術集会、Masataka Ikeda/Tomomi Ide/Hiroyuki Tsutsui, Ferroptosis in doxorubicin cardiotoxicity
5	2022年9月	第46回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会、池田昌隆 心血管病におけるフェロトーシス
6		
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		