

Cardio-Oncologyを考える ～新たな細胞死の概念であるフェロトーシス

井手 友美

九州大学循環器内科

高齢化社会となり、心不全も増加しているが、悪性腫瘍患者もかつてないほど増加している。がんの早期診断や化学療法を中心としたがん治療は著しく進歩し、がん患者の生命予後は著しく改善した結果、今やがんは不治の病ではなく、治癒が期待できる、あるいは共存していく存在となりつつある。また以前より知られているアントラサイクリン系薬剤の心筋傷害に加え、様々な分子標的薬の心血管系の副作用が時として致死的であることが知られるようになり、このような背景のもと、Cardio-Oncologyという新たな学術領域が生まれ、抗がん剤による循環器系合併症特に心筋傷害について注目される時代になった。

アントラサイクリン系抗がん剤の心毒性

アントラサイクリン系抗がん剤は、1970年代に広く治療に用いられるようになり、それ以降、容量依存性に心筋傷害が生じることが知られるようになった。その分子機序については、アントラサイクリン投与による動物実験モデルにより、諸説報告がなされてきた。その1つとして、アントラサイクリンによる心毒性に鉄が関与していることが示唆されているが、その具体的機序は長らく不明であった。

近年、新たなprogramed cell deathとして、フェロトーシスが注目されている。フェロトーシスは、2012年にDixonらによって提唱された新たな細胞死の概念であり、酸化リン脂質を還元する唯一の酵素であるphospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase (GPX4)によって制御され、過剰な鉄とそれに引き続く過酸化脂質が引き起こすと考えられる^{1,2)}。

我々は、ドキソルビシンをマウスに投与することで、心重量が低下するとともに心機能が低下するドキソルビ

シン心筋症モデルを作成した。本モデルにおける心筋組織内のGPx4はそのmRNA発現レベルならびに蛋白レベルでも約20%減少し、心筋ミトコンドリアにおける脂質過酸化の増加を認めた。これらの現象は、マウスへのGPx4の過剰発現によって有意に抑制され、脂質過酸化の減少、心機能および心筋組織線維化の改善を認めた³⁾。

また、仔ラット心筋細胞にドキソルビシンを投与すると、動物モデル同様に心筋細胞におけるGPx4発現が低下し、脂質過酸化の増加特にミトコンドリア内での脂質過酸化の増加、細胞死の増加を認めた。GPx4は、細胞質型、ミトコンドリア型、核小体型が存在することが知られているが、アデノウイルスを用いたミトコンドリア型GPx4発現発現によりドキソルビシンによる細胞死を抑制した。

鉄キレート剤のドキソルビシン心筋症における有効性

では、鉄キレート剤はフェロトーシス抑制に有効だろうか。

ドキソルビシンそのものは高い反応性でFe³⁺と結合し、DOX-Fe³⁺錯体を形成し、形成されたDOX-Fe³⁺錯体は、酸素濃度依存的にDOX-Fe²⁺複合体に還元されることがすでに知られている⁴⁾。ミトコンドリア内のDOX-Fe²⁺は、生体内でフェントン反応によって反応性が高いヒドロキシラジカルを産生する主役となっているはずである。

我々の実験でも、遊離3価鉄(Fe³⁺)のキレート剤であるdexrazoxane やdeferoxamineは、確かにミトコンドリア内の遊離鉄を減少させたが、脂質過酸化や細胞死の抑制には至らなかった。一方で、ミトコンドリアでのFe²⁺キレート剤であるMito-FerroGreenは、ミトコンド

リア内の脂質過酸化、さらに細胞死を抑制することが明らかとなった(図1)。

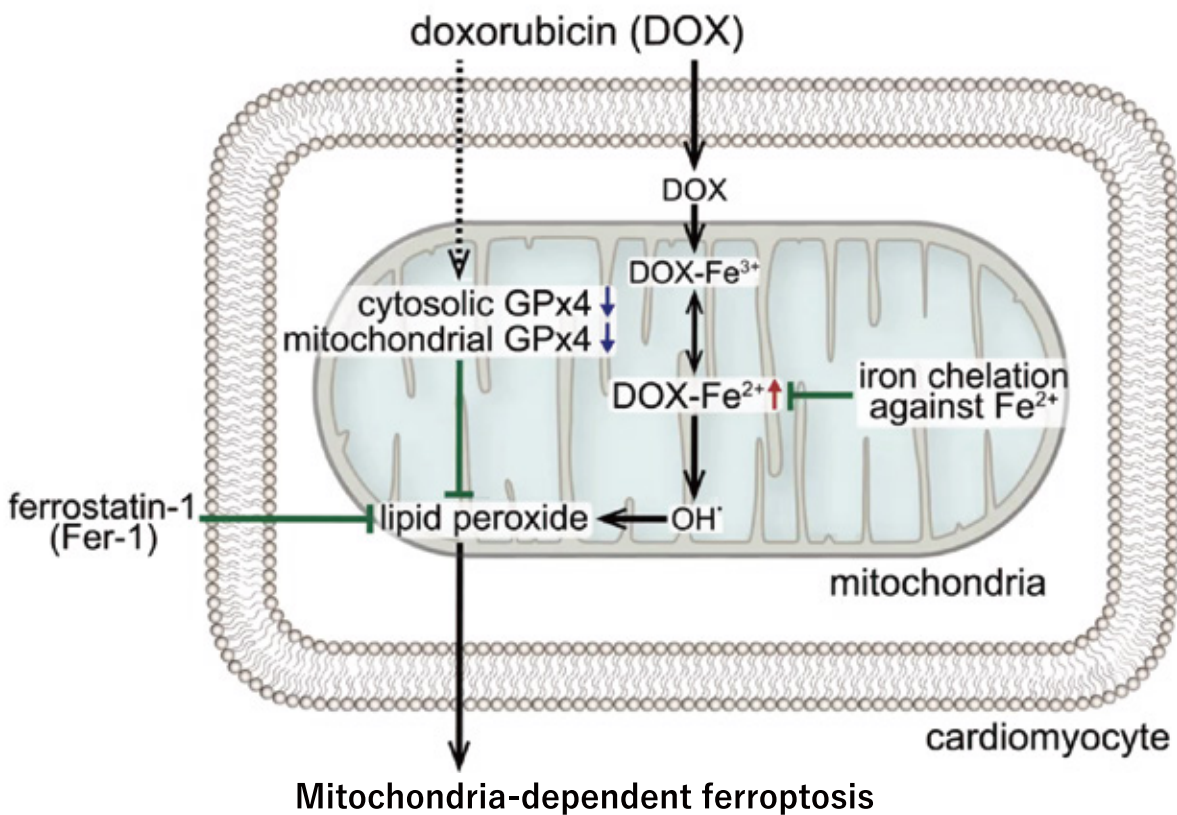
また一方で、これまでの多くの基礎実験からドキソルビシンにより心筋細胞にアポトーシスが生じることもすでに示されている。アポトーシス阻害剤は、フェロトーシス阻害作用は全く有さず、また逆にフェロトーシス阻害剤はアポトーシスを阻害しない。つまりそれらの細胞死はそれぞれ独立して生じており、遠隔期のドキソルビシンによる細胞死の主役がフェロトーシスであることとあわせて、ミトコンドリア内の2価鉄の制御そしてフェロトーシスの制御が、アントラサイクリン系抗がん剤による心筋傷害の新たな治療ターゲットとして有力であると考えている。

今後の展望

フェロトーシスは、近年明らかになってきた、非アポトーシス性のプログラム細胞死の1つとされている(図2)。なぜドキソルビシンが心筋細胞ではミトコンドリアにおいてフェロトーシスを生じるのか、またそのフェロトーシスの原因ともいえる脂質過酸化はどのような機序で細胞死を生じるのか、また、Gpx4の発現低下に関わる因子も不明であり、さらなる分子内制御機構を明らかにする必要がある。

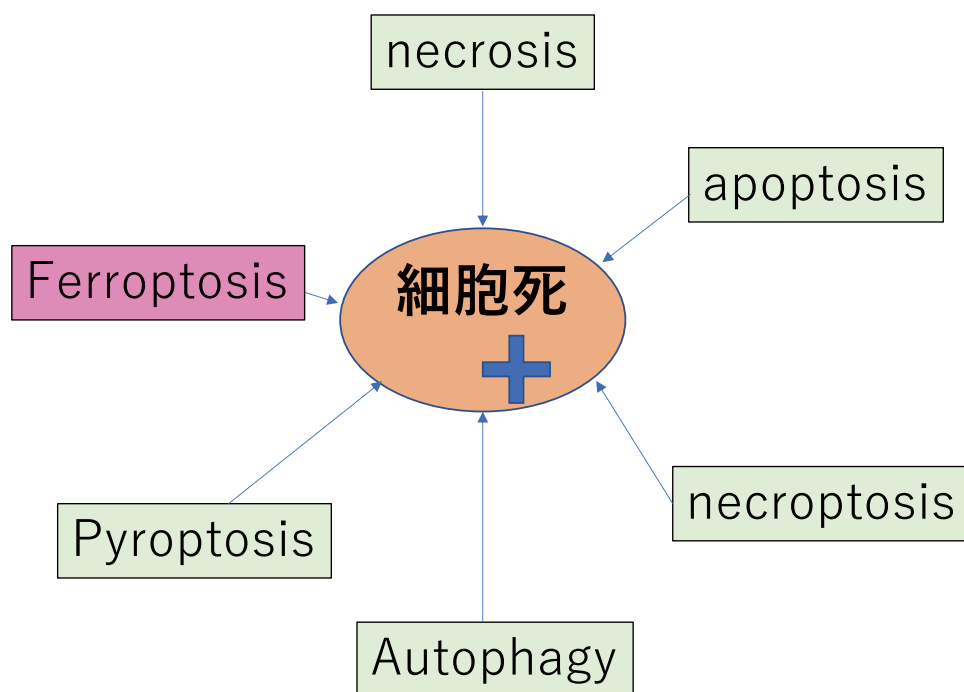
分子標的薬が今後さらに開発されても、アントラサイクリン系抗がん剤の強い腫瘍増殖抑制作用からその副作用としての心筋傷害を制御することは、今後さらに増え続けることが予想されるがん患者の生命予後、QOLを改善することにつながると考えられる。

図1



Tadokoro et al. JCI Insight, in press

図 2



参考文献

- 1) Dixon SJ, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 149(5):1060–1072. 2012
- 2) Li et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death & Disease* 11:88, 2020
- 3) Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity. *JCI Insight* 2020, in press
- 4) Miura T, Muraoka S, Ogiso T. Lipid peroxidation of rat erythrocyte membrane induced by adriamycin-Fe³⁺. *Pharmacol Toxicol*. 69(4):296–300. 1991