

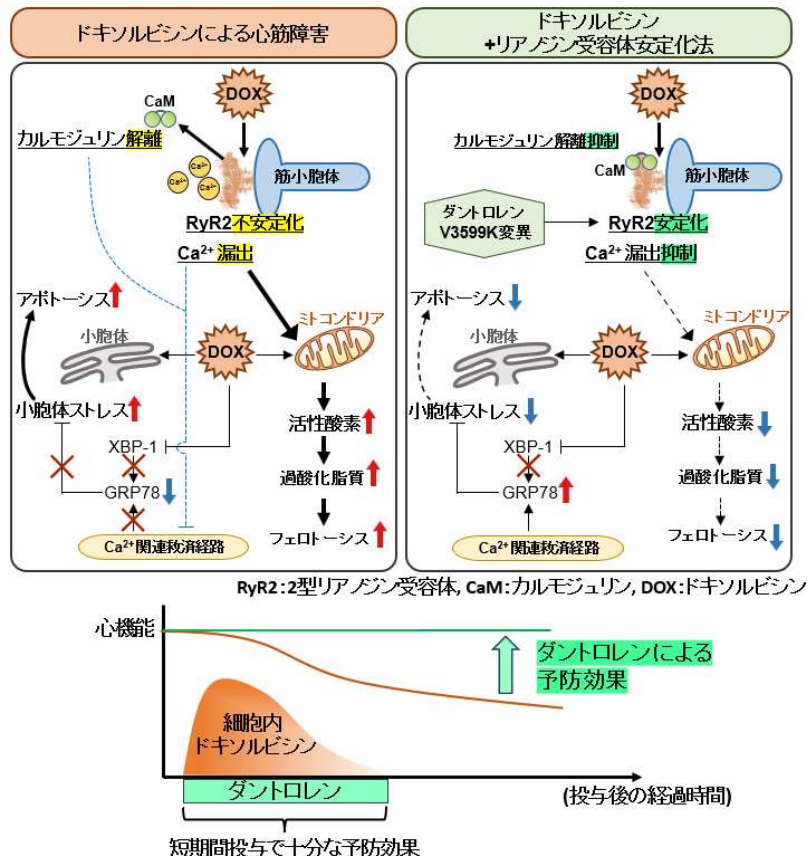
【2024年12月11日】
送付枚数 本票含め5枚

報道機関 各位

抗がん剤ドキシソルビシンによる心毒性に対する効果的な予防法を開発

【発表のポイント】

- アントラサイクリン系抗がん剤であるドキシソルビシンは、多くのがん治療に用いられていますが、その効果の反面、心毒性という重大な副作用のため、最適な抗がん剤治療の継続を困難にさせています。
- ドキシソルビシンが2型リアノジン受容体(RyR2)に直接結合し、四量体構造を不安定化させることでカルシウムイオン(Ca²⁺)の漏出が起こり、これが小胞体ストレスとフェロトーシスの誘導を介して、心毒性を引き起こすことをマウスで証明しました。
- この心毒性はダントロレンによる薬理的介入または RyR2 受容体とカルモジュリンの結合を強化する RyR2 V3599K 変異による遺伝学的介入により抑制されることを示しました。
- ダントロレン投与は短期間のみで十分に心保護効果を発揮することから、本研究の成果は、ドキシソルビシンの心毒性を回避しながら治療を継続できる新たな治療戦略となることが期待されます。



図説:本研究では、ダントロレンが2型リアノジン受容体(RyR2)へのカルモジュリンの結合親和性を高め、四量体構造を安定化させることによって、RyR2からのカルシウムイオン(Ca²⁺)の漏出を防ぎ、酸化ストレスと小胞体ストレスを抑制することでドキシソルビシンによる心毒性を予防することを明らかにした。さらに遺伝的RyR2の安定化でも同様の効果があることから、ダントロレンの心保護効果がオフターゲット効果ではなく、確かにRyR2の安定化によるものであることを証明した。

【研究概要】

山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学講座の中村吉秀助教、佐野元昭教授、矢野雅文山口大学名誉教授、大学院医学系研究科病態検査学講座の山本健教授、医学部高齢者心不全治療学講座の小林茂樹教授らの研究グループは、抗がん剤ドキシソルビシン^{注1)}による心毒性を短期間のダントロレン^{注2)}投与により予防できることを発見しました。

ドキシソルビシンを含むアントラサイクリン系抗がん剤は、多くのがんに対する治療に用いられていますが、その効果の反面、心毒性という重大な副作用があります。心毒性に対する有効な予防法は存在しないため、アントラサイクリン系抗がん剤の総投与量は厳密に制限されており、最適な抗がん剤治療の継続を困難にさせています。

本研究では、ドキシソルビシンが2型リアノジン受容体(RyR2)^{注3)}に直接結合し、四量体構造を不安定化させることでカルシウムイオン(Ca²⁺)の漏出がおこり、これが小胞体ストレス^{注4)}とフェロトーシス^{注5)}の誘導を介して心毒性・心機能低下を引き起こすことを、マウスによる実験にて証明しました。

これらはダントロレンを投与する薬理的介入またはRyR2に1アミノ酸変異を導入する遺伝学的介入により、RyR2へのカルモジュリン^{注6)}結合親和性を増強させて四量体構造を安定化させることを介して抑制され、またこの心毒性抑制効果はドキシソルビシン投与後の短期間のみダントロレン併用で十分に効果を発揮しました。このことから、ドキシソルビシンによる心毒性の機序はドキシソルビシン投与後早期のRyR2受容体の不安定化による小胞体からのCa²⁺漏出が大きく関係していると考えられました。

ダントロレンは既に臨床現場で悪性高熱症の特効薬として使用されている薬剤であることから、ドラッグリポジショニングによって、ドキシソルビシンによる心毒性の予防薬として臨床応用されることが期待されます。

本研究成果は、2024年12月10日19時(UTC)、JACC:CardioOncologyに掲載されました。

【研究背景】

アントラサイクリン系抗がん剤であるドキシソルビシンの持つ強力な抗腫瘍効果は重要ですが、その反面、副作用である心毒性の克服が大きな課題となっています。一度心不全が生じると、がん治療を続けることが難しくなり、その心機能障害は不可逆的であるため、患者にとって大きな負担となります。ドキシソルビシンによる心毒性の発症機序としては、ミトコンドリア障害、酸化ストレス、細胞内Ca²⁺過負荷、小胞体ストレスなどが報告されてきましたが、ひとつとして臨床の現場に還元された治療法はありません。

心筋の筋小胞体 (SR) の Ca^{2+} 放出チャネルである RyR2 は心筋細胞の興奮収縮連関において重要な役割を果たしています。一方で、RyR2 からの異常な Ca^{2+} 漏出は心機能障害や致死的な不整脈を引き起こします。

研究グループは、心不全やカテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT) において、RyR2 内のドメイン間相互作用の欠陥により、修飾タンパクであるカルモジュリンが RyR2 から解離し、チャネルの四量体構造が不安定化することで、 Ca^{2+} 漏出が引き起こされるという証拠を積み重ねてきました。

さらに、骨格筋型リアノジン受容体 (RyR1) の点突然変異による悪性高熱症に対する特効薬であるダントロレンが RyR2 にも結合して、カルモジュリンとの結合親和性を高めてチャネルを安定化させ、 Ca^{2+} リークを抑制することを明らかにしてきました。

そして、今般、RyR2 のカルモジュリン結合ドメインに 1 アミノ酸変異 (V3599K) を導入し、カルモジュリン結合親和性を強化した RyR2 V3599K ノックイン (KI) マウスの作成に成功しました。このマウスと CPVT モデルマウスを交配させると、異常な Ca^{2+} 漏出が消失し、心室頻拍が完全に抑制されました。

ドキシソルビシンが筋小胞体の RyR2 から Ca^{2+} の漏出を誘導し、細胞質内の Ca^{2+} レベルを上昇させることは以前から知られていました。研究グループでは、ダントロレンが RyR2 の四量体構造安定化によってドキシソルビシン誘発心筋症を予防できるのではないかと考えて実験を行いました。

【研究方法および成果】

単離心筋細胞において、ドキシソルビシンは RyR2 からのカルモジュリンの解離、顕著な Ca^{2+} の漏出を引き起こしたが、これらは RyR2 のカルモジュリン結合親和性を薬理的 (ダントロレンによる) または遺伝学的 (RyR2 V3599K 変異による) に増強することにより抑制されました (図 1)。ドキシ

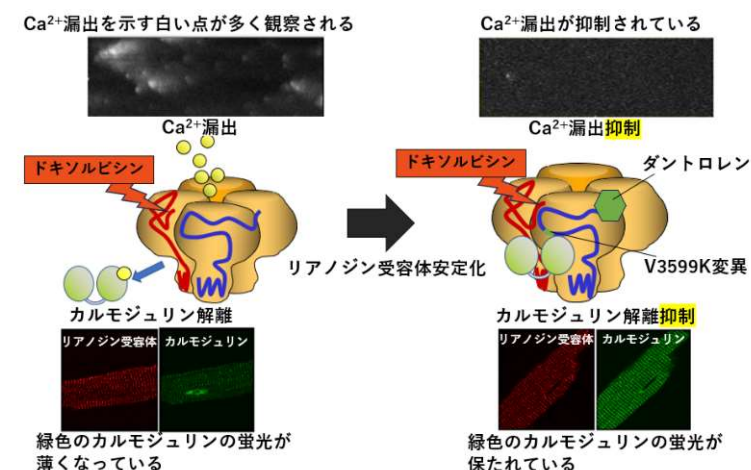


図1. ドキシソルビシンによる Ca^{2+} 漏出やカルモジュリン解離はリアノジン受容体安定化法で抑制される

ソルビシン誘発心筋症モデルマウスでは心臓の線維化と収縮力の低下がみられ、小胞体ストレスに対する耐性の低下を示唆するグルコース調節たんぱく質 78 (GRP78) の発現低下とフェロトシスにつながる脂質過酸化の亢進が観察されました。これらはすべて、ダントロレンの持続投与や RyR2 V3599K 変異によって改善しました。

ドキシソルビシンを単回腹腔内投与し、経時的にマウスから採取した心筋細胞内のドキシソルビシン蛍光を測定しました。興味深いことに、ドキシソルビシン蛍光は日ごとに減弱し、注射後 3 日目には自家蛍光と比較して有意差はなくなりました。つまりドキシソルビシンは心

毒性のみ残しそれ自体は細胞内に蓄積・残存しないことがわかりました。実際、ダントロレンはドキソルビシン最終投与から 7 日目で中断しても持続投与した場合と同様の心筋保護効果を示しました。

【今後の展望】

ダントロレンの予防投与は、ドキソルビシンによる心毒性を回避しつつ抗がん剤治療を続けられる新たな治療戦略として期待されます。また、ダントロレンは既に臨床で使用されている薬剤であるため、ドラッグリポジショニングによって近い将来の臨床応用が期待されます。

【用語解説】

注 1) ドキソルビシン (DOX)

抗がん剤の一種で、アントラサイクリン系薬剤に分類されます。強力な抗腫瘍効果を持ち、さまざまながん治療に広く使用されていますが、心毒性が問題となることがあります。

注 2) ダントロレン

筋弛緩薬の一種で、リアノジン受容体の安定化剤としても使用されます。臨床では主に悪性高熱症の治療に使用されていますが、心筋保護作用があることも報告されています。

注 3) 2 型リアノジン受容体 (RyR2)

心筋細胞内のカルシウム放出チャネルであり、カルシウムの調節を通じて心筋の収縮を制御します。不安定化するとカルシウムの漏れが生じ、心機能障害を引き起こすことがあります。

注 4) 小胞体ストレス

小胞体は、細胞内でタンパク質を作る場所ですが、何らかの原因でタンパク質の折りたたみがうまくいかなくなると「小胞体ストレス」が発生します。これが続くと細胞がダメージを受け、さまざまな疾患の原因になります。

注 5) フェロトーシス

フェロトーシスは、鉄依存性の細胞死の一種です。これは通常の細胞死とは異なり、細胞膜の脂質が酸化することで引き起こされます。がん治療や心毒性などの研究で注目されています。

注 6) カルモジュリン (CaM)

細胞内の Ca^{2+} と結合して様々な生理的反応を引き起こす調節タンパク質です。特に、心

筋細胞内ではリアノジン受容体に結合しチャネルを安定化させています。

【書誌情報】

タイトル: **Concomitant Administration of Dantrolene is Sufficient to Protect Against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy** (ダントロレンの併用はドキソルビシン心筋症の予防に十分である)

著者: **Yoshihide Nakamura, Takeshi Yamamoto, Shigeki Kobayashi, Takeshi Suetomi, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Motoaki Sano, Masafumi Yano** (中村吉秀、山本健、小林茂樹、末富建、内海仁志、小田哲郎、佐野元昭、矢野雅文)

掲載誌: JACC: CardioOncology

掲載日: 2024年12月10日19時(UTC)

DOI: 10.1016/j.jacc.2024.10.011

【謝辞】

本研究は、公益財団法人UBE 学術振興財団、公益財団法人新日本先進医療研究財団、および科学研究費助成事業(課題番号: 23H02906, 24K19034)による資金提供を受けて実施されました。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学講座

中村吉秀(なかむら よしひで)

Tel: 0836-22-2248

E-mail: yoshi44@yamaguchi-u.ac.jp

研究者情報: <https://researchmap.jp/yoshihide44>

<報道に関すること>

山口大学医学部総務課広報・国際係

Tel: 0836-22-2009

E-mail: me268@yamaguchi-u.ac.jp