

抗癌剤による心臓の副作用を 軽減するための新たな治療法

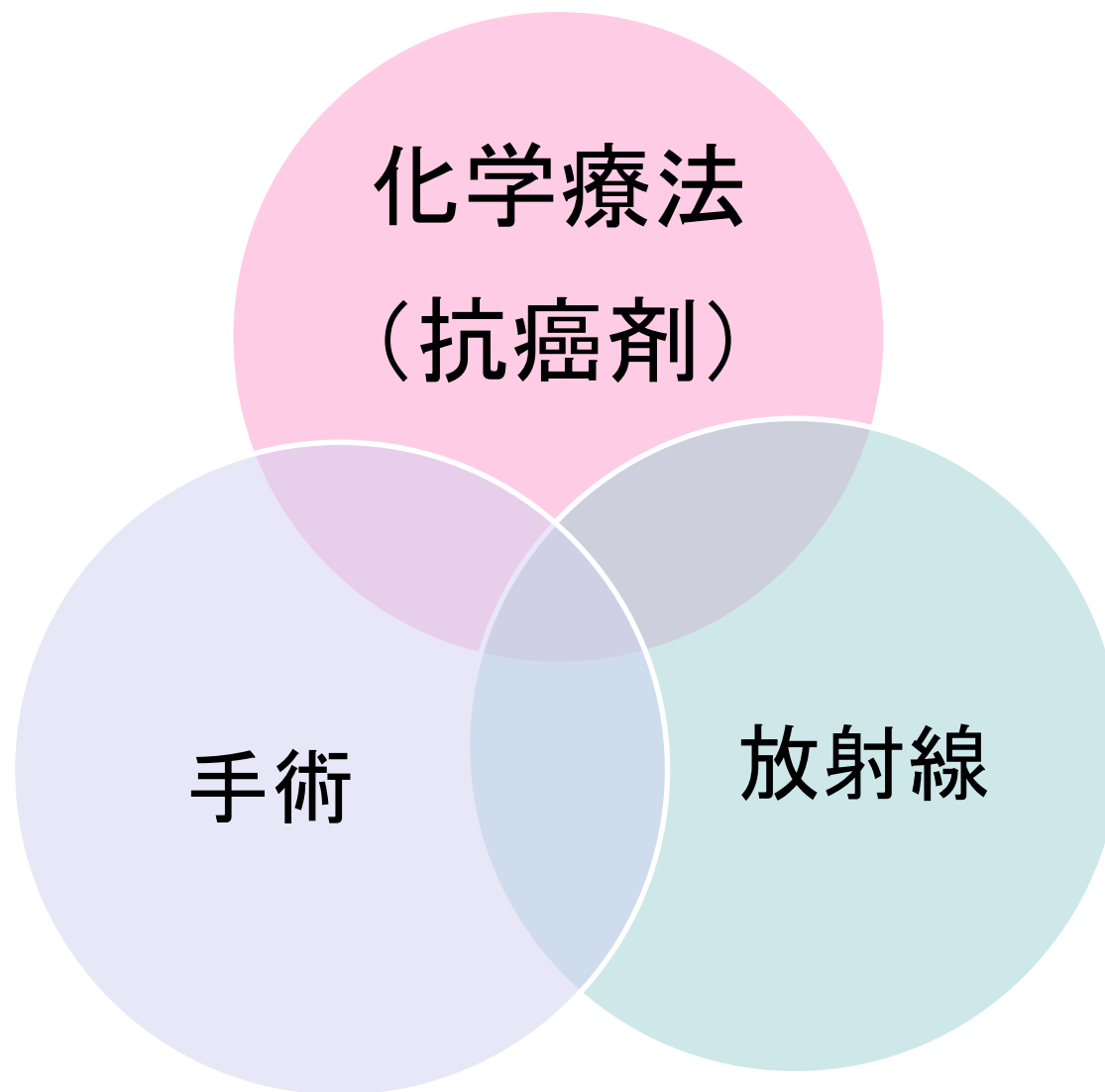
岡山大学 学術研究院保健学域

検査技術科学分野 生体情報科学領域

教授 廣畑 聡

2022年9月29日

がんの治療法



従来技術とその問題点

抗癌剤 ドキソルビシン (DOX) と トラスツズマブ (Herceptin:HER) の問題点

一般名	ドキソルビシン塩酸塩	トラスツズマブ
製品名	ドキソルビシン(DOX)	ハーセプチン(HER)
分類	アントラサイクリン系抗生物質	分子標的治療薬
適応疾患	乳がん、悪性リンパ腫、肺がん、消化器がん、膀胱がん、骨肉種、尿路上皮がん etc...	ErbB2陽性の転移・再発乳がん etc...
作用機序	Ⅱ型トポイソメラーゼを介したDNA障害	抗ErbB2抗体による免疫作用
副作用	心毒性 、骨髄抑制、出血傾向、ショック etc...	心毒性 、骨髄抑制、出血傾向 etc...
特記事項	重篤な副作用(心毒性)のため 経時的な心機能モニタリングが必要	DOXとの併用療法により心毒性が増強

従来技術とその問題点

抗癌剤による心毒性

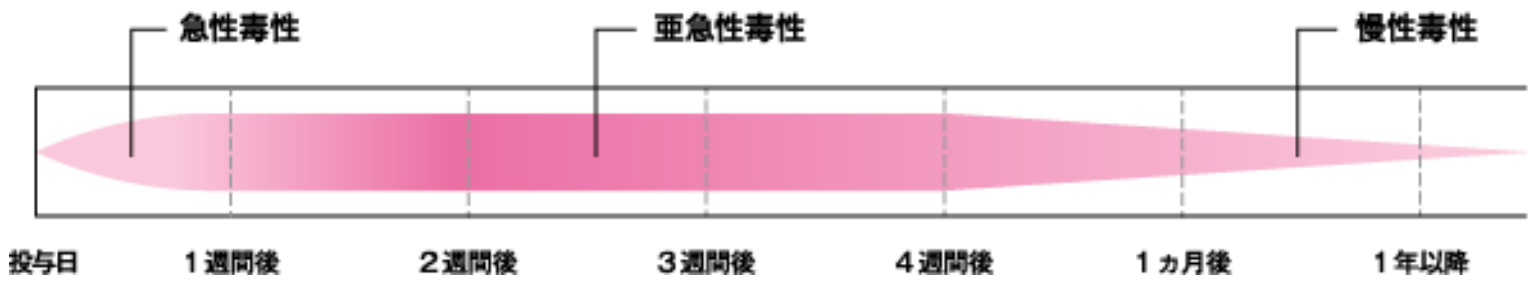
ドキソルビシンによる心毒性は、投与量が500mg/m²以上でその頻度が急増する(用量依存性でおこる)ことが知られている。この傷害は恒久的で不可逆的な心筋障害であり、以降長期間にわたって心機能を障害する。高率に心機能障害の再燃と進行をきたし、死亡リスクを高める。

トラスツズマブによる心筋障害は用量依存性ではなく、通常2-4か月の経過で元の心機能に近いところまで回復するとされている。多くは可逆的な心機能障害であるが、約1/3の症例では心機能低下が遷延するとの報告もある

従来技術とその問題点

いずれの抗癌剤も心毒性の副作用が問題

ドキソルビシン投与



トラスツズマブ投与

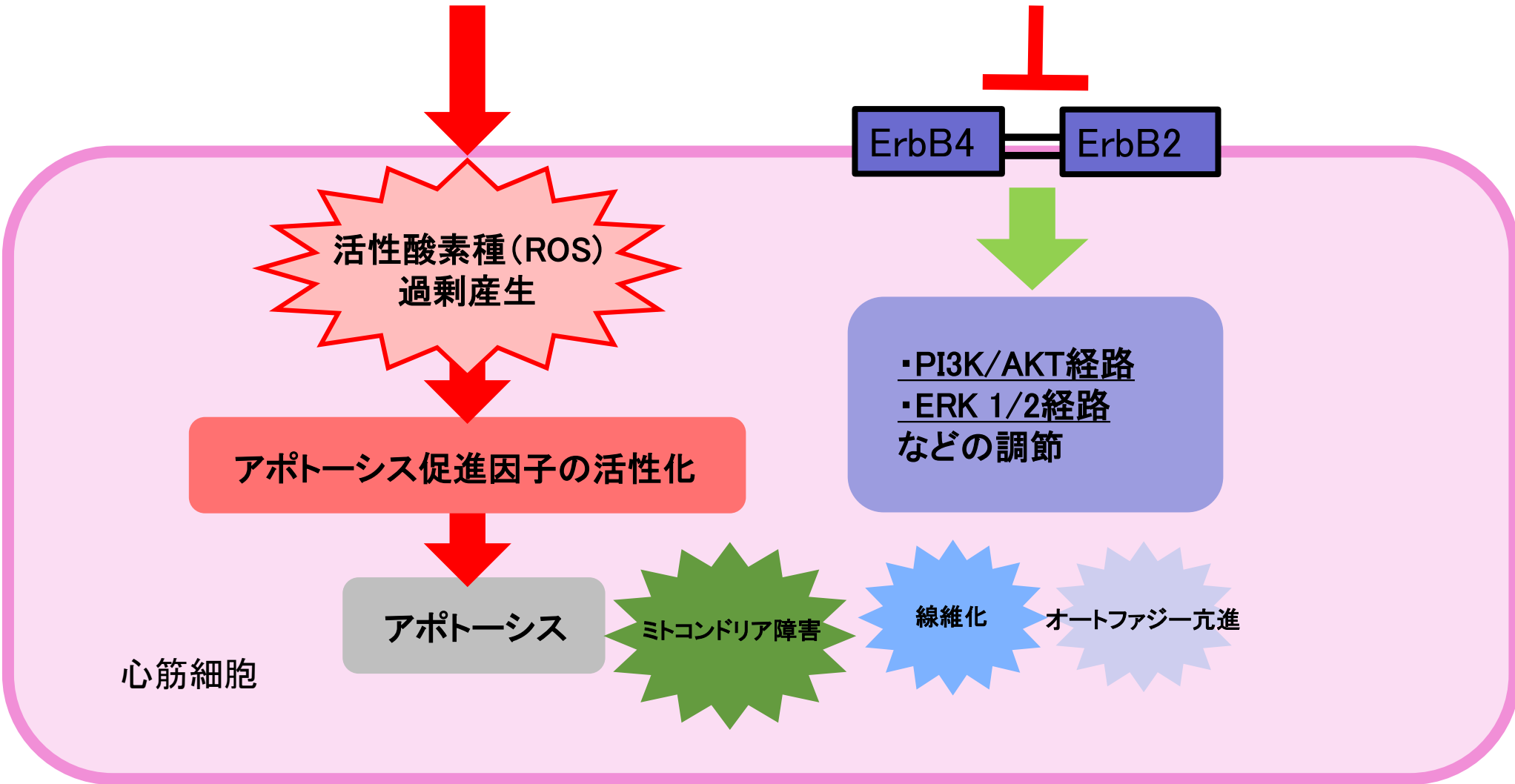


従来技術とその問題点

抗癌剤によっておこる心毒性の発生機序

ドキソルビシン投与 

トラスツズマブ投与 



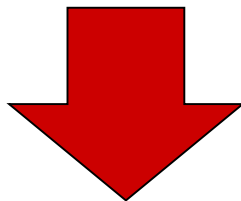
従来技術とその問題点

モニタリングによる早期発見

- ✓ 心エコー(左室駆出率等)
- ✓ 心電図(不整脈等)
- ✓ 胸部X線(心拡大)
- ✓ 心筋トロポニンT・脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)などの生化学的マーカー

患者には心不全の症状(呼吸困難、咳、息切れ、動悸、むくみ)を伝えておき、異常を感じたら病院に連絡するように指導

ただし、初期では心機能の低下を認めても心不全症状を認めることは少なく、患者が症状を自覚する頃には高度な心機能低下へ進行している場合が多く、手遅れに・・・



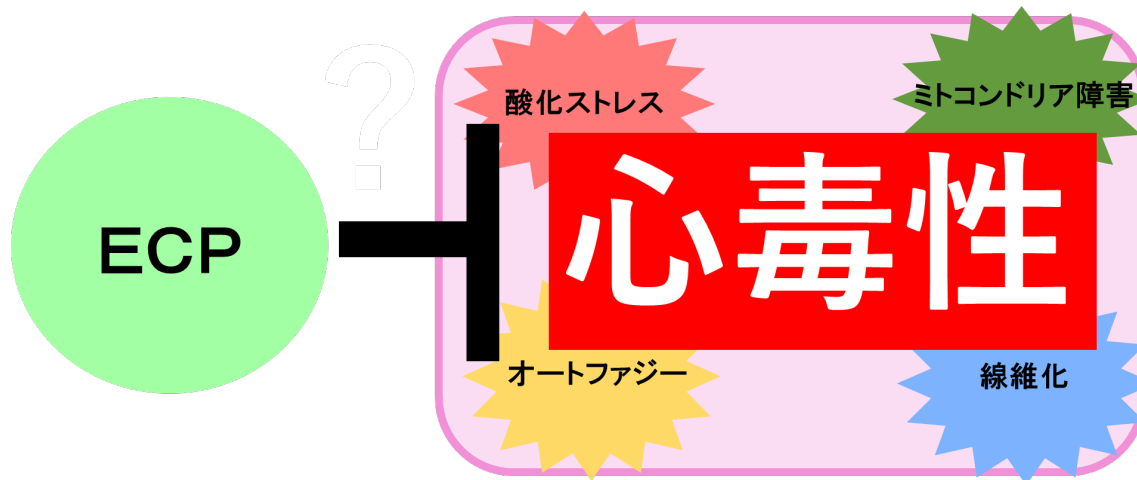
抗癌剤による心毒性を回避する抜本的な対策が必要であり、たとえば心毒性を軽減する手段や薬剤開発が求められている

本研究の目的

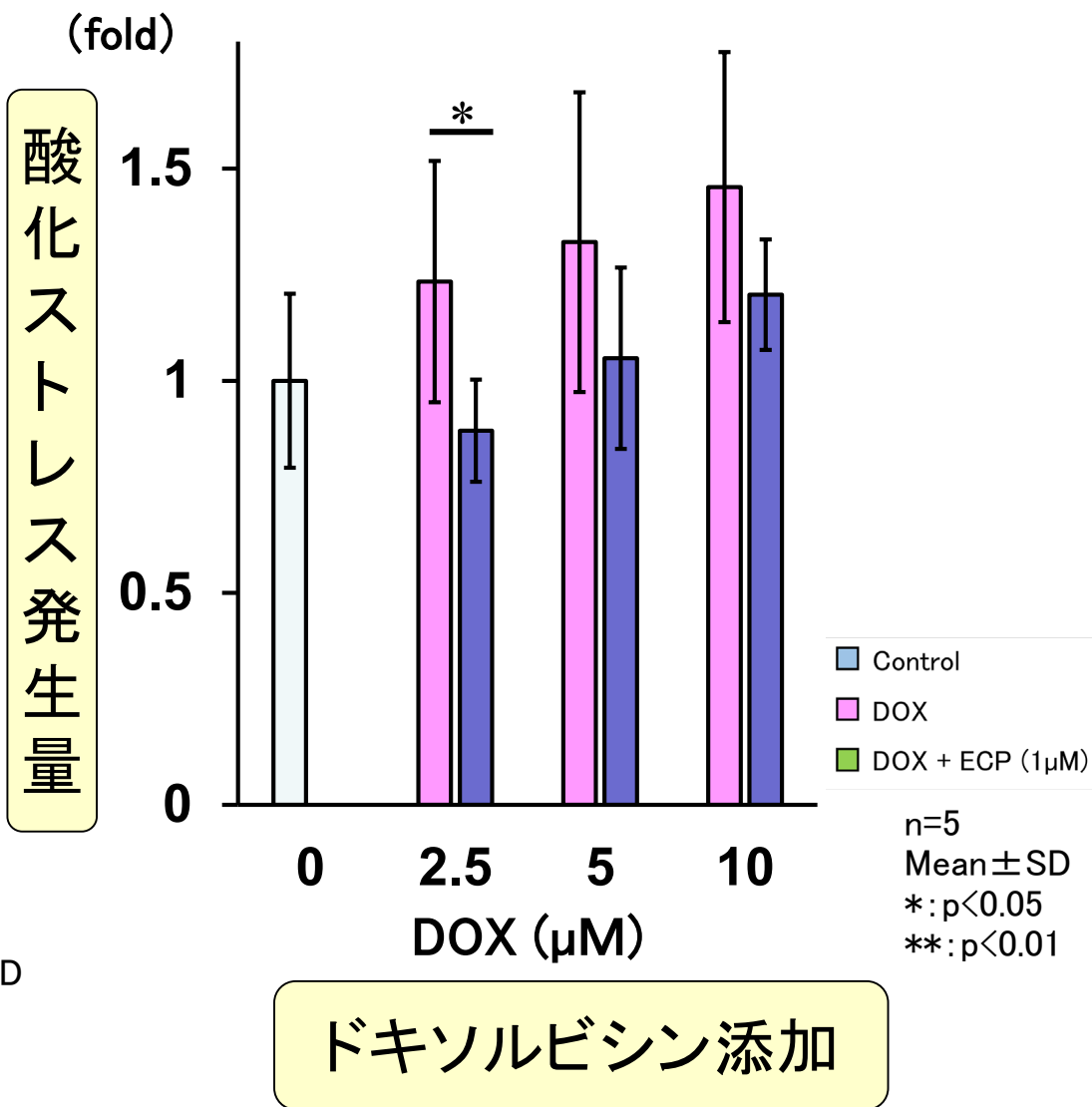
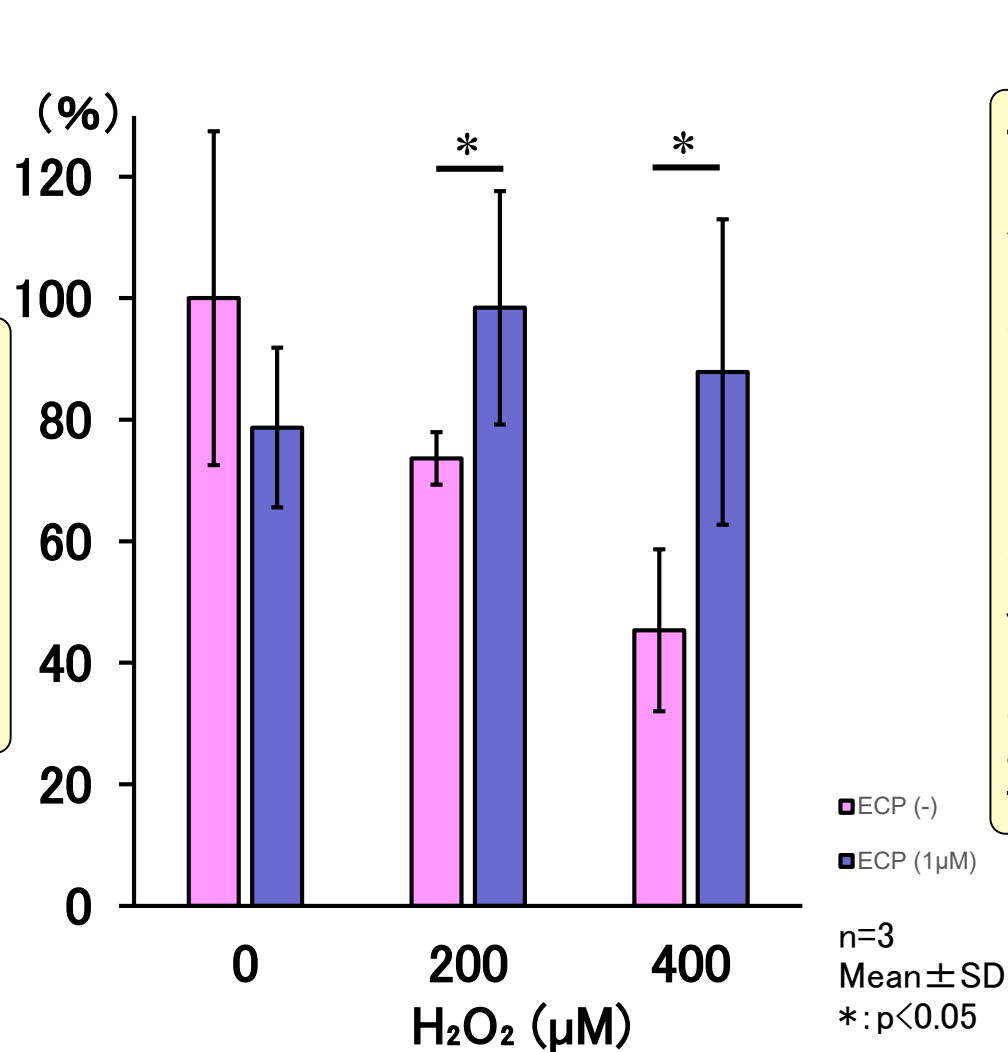
抗がん剤心毒性発現機構には酸化ストレスを代表する様々なメカニズムの関与が示唆される



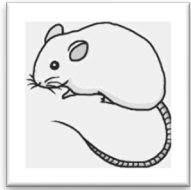
酸化ストレスに対して細胞保護的作用を持つECPにより、抗がん剤による「心毒性」を低減できるか？



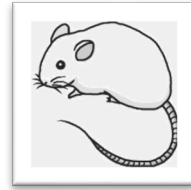
H9c2細胞に対するECPの細胞保護効果



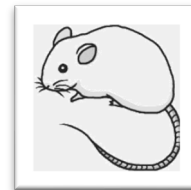
抗がん剤負荷ラットを用いたECPの心保護効果の検討 (in vivo)



生理食塩水
(4/week × 2, 腹腔内投与)



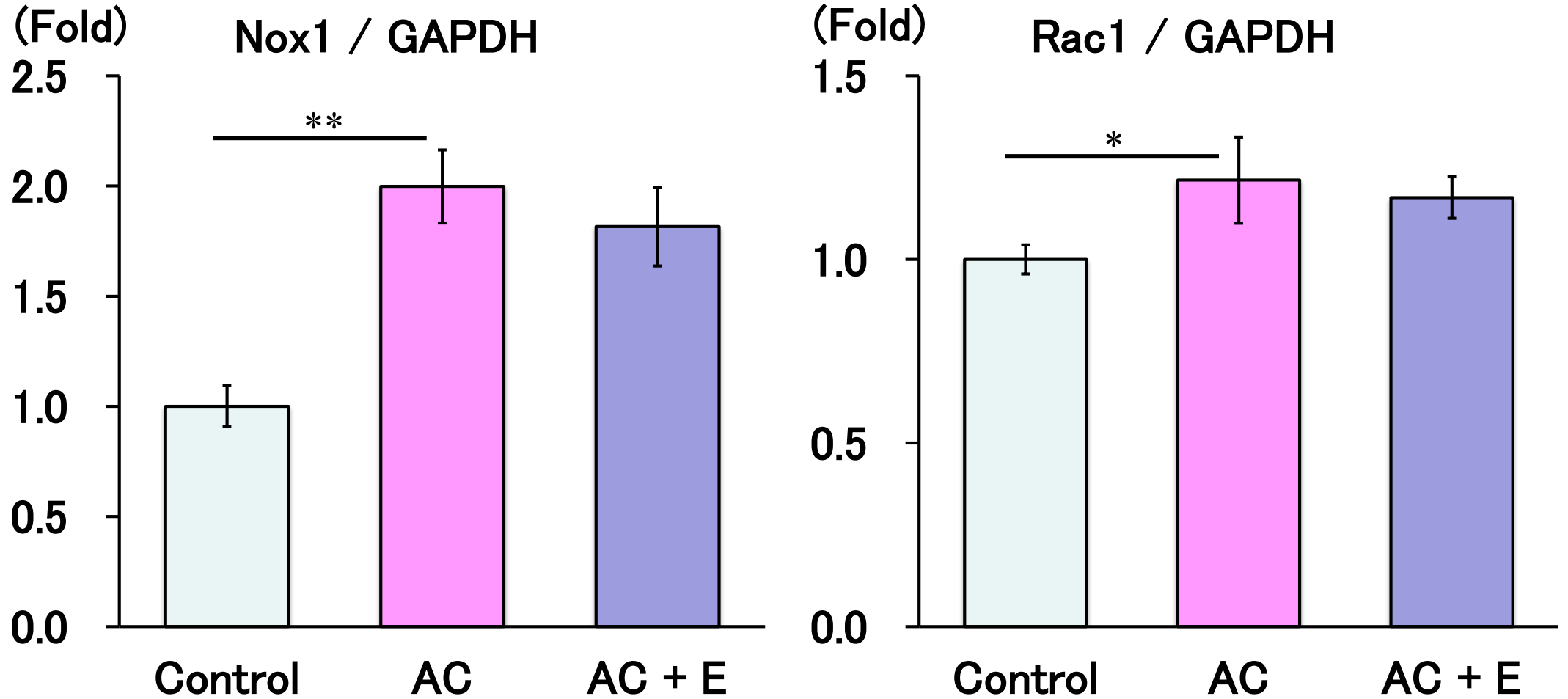
アドリアマイシン: 20mg/kg、トラスツスマブ: 20mg/kg (同上腹腔内投与)



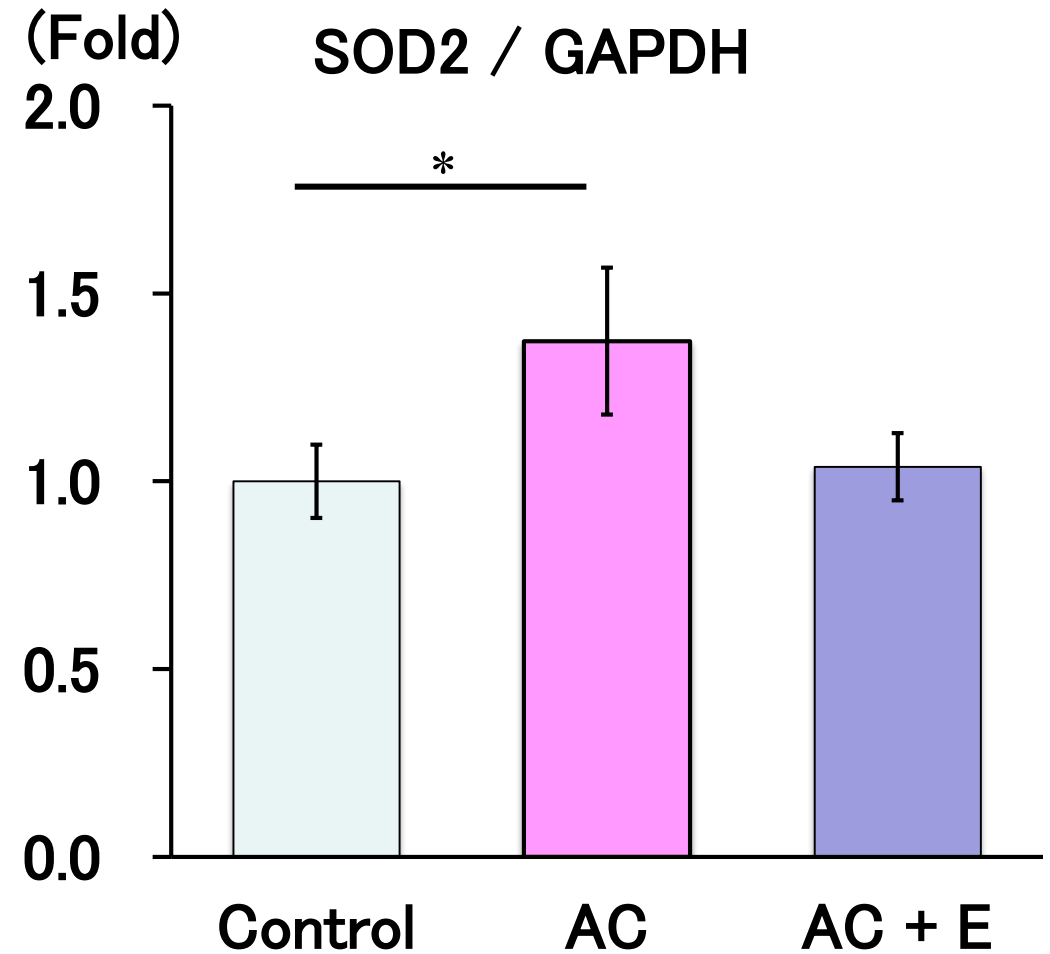
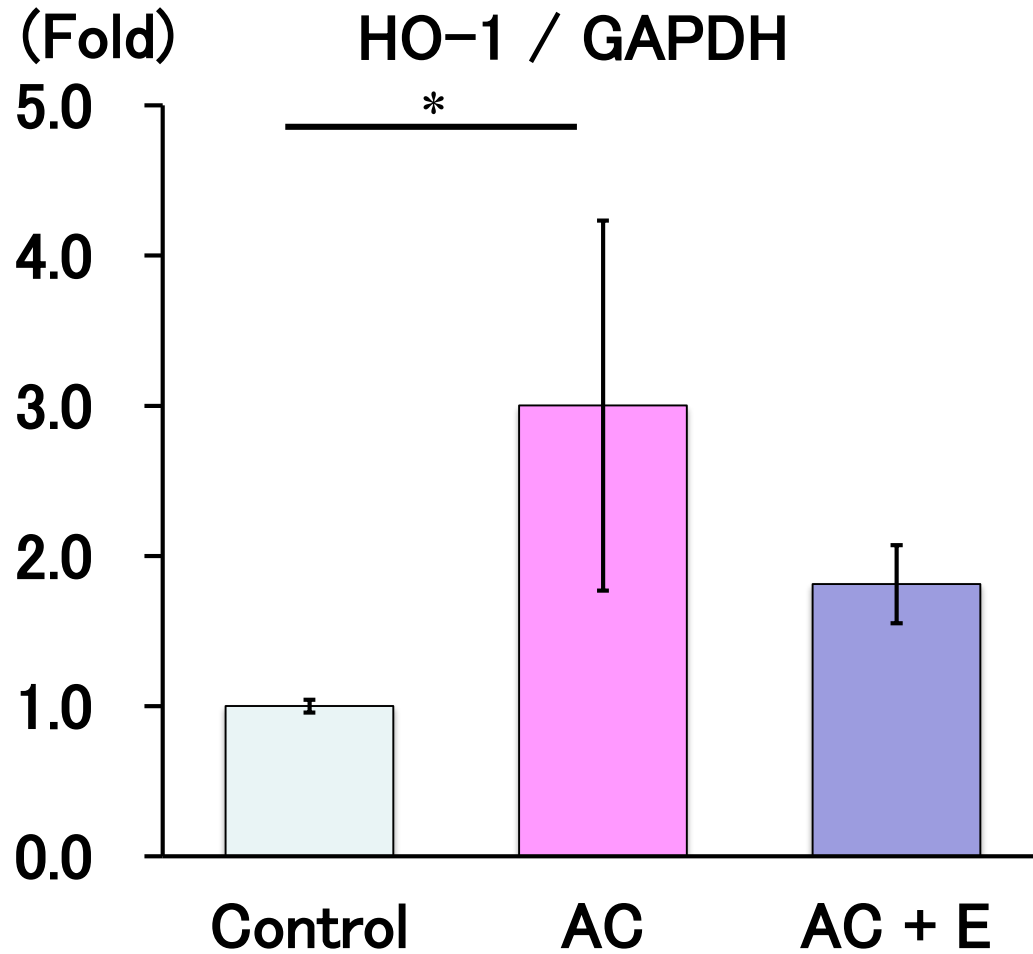
アドリアマイシン: 20mg/kg、トラスツスマブ: 20mg/kg (同上腹腔内投与)
ECP: 160 μ g/kg (同上腹腔内)

- ✓ 酸化ストレス
- ✓ アポトーシス
- ✓ 心エコー(心機能測定)
- ✓ トロポニンT(心筋傷害マーカー)
- ✓ BNP(心不全の指標)
- ✓ オートファジー
- ✓ 心臓組織における線維化

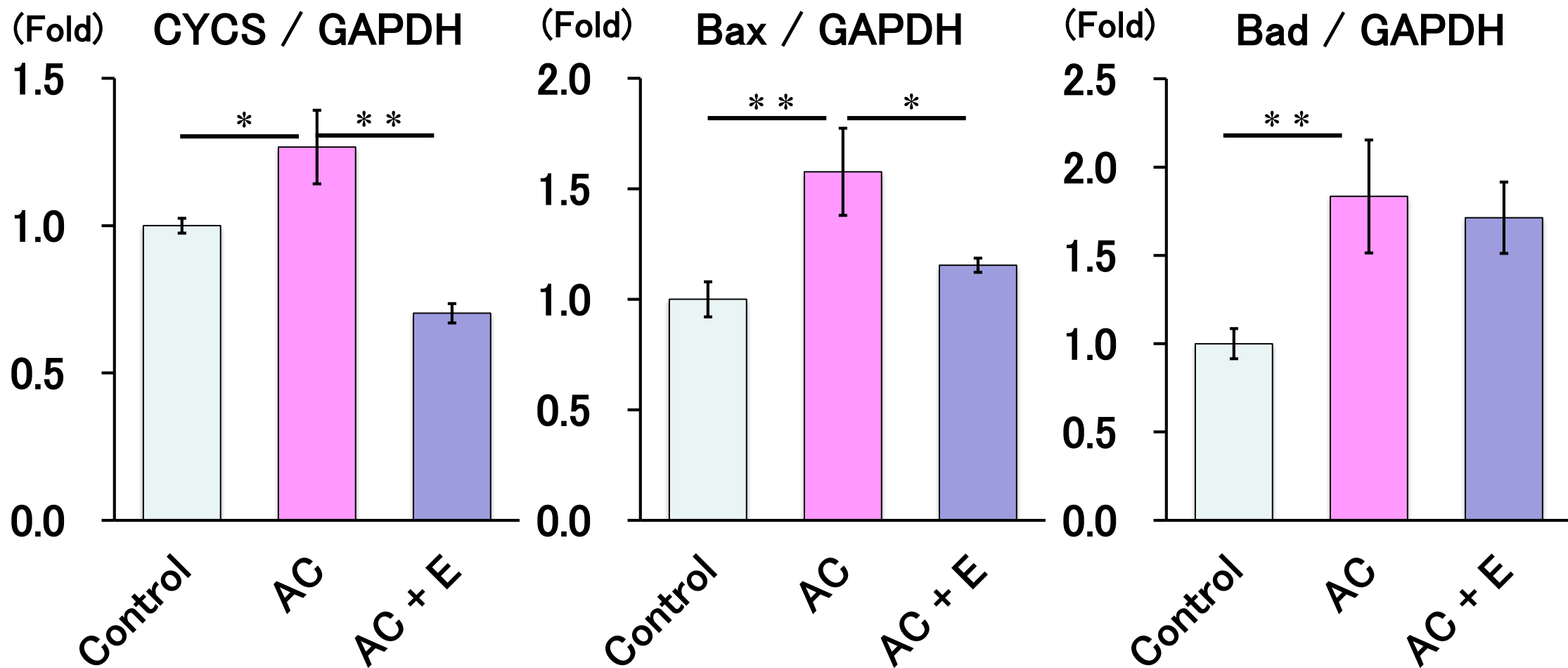
抗がん剤投与による心筋酸化ストレスの評価



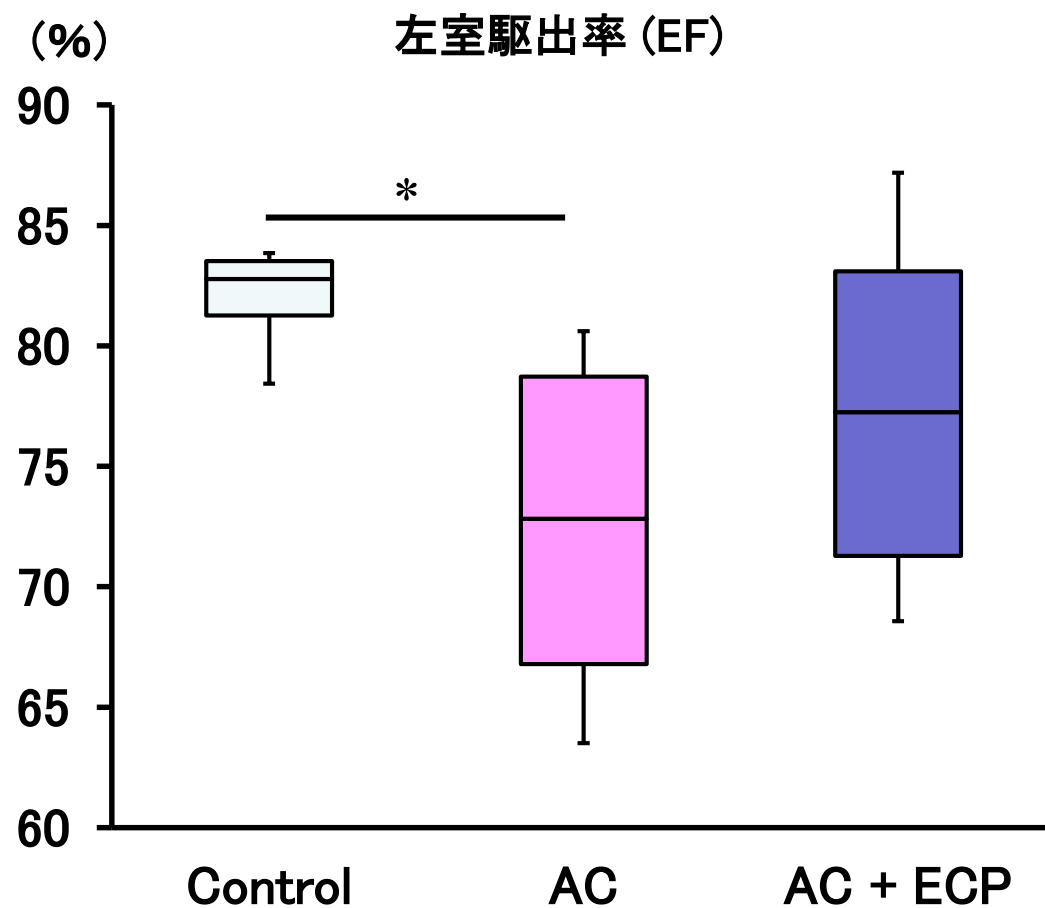
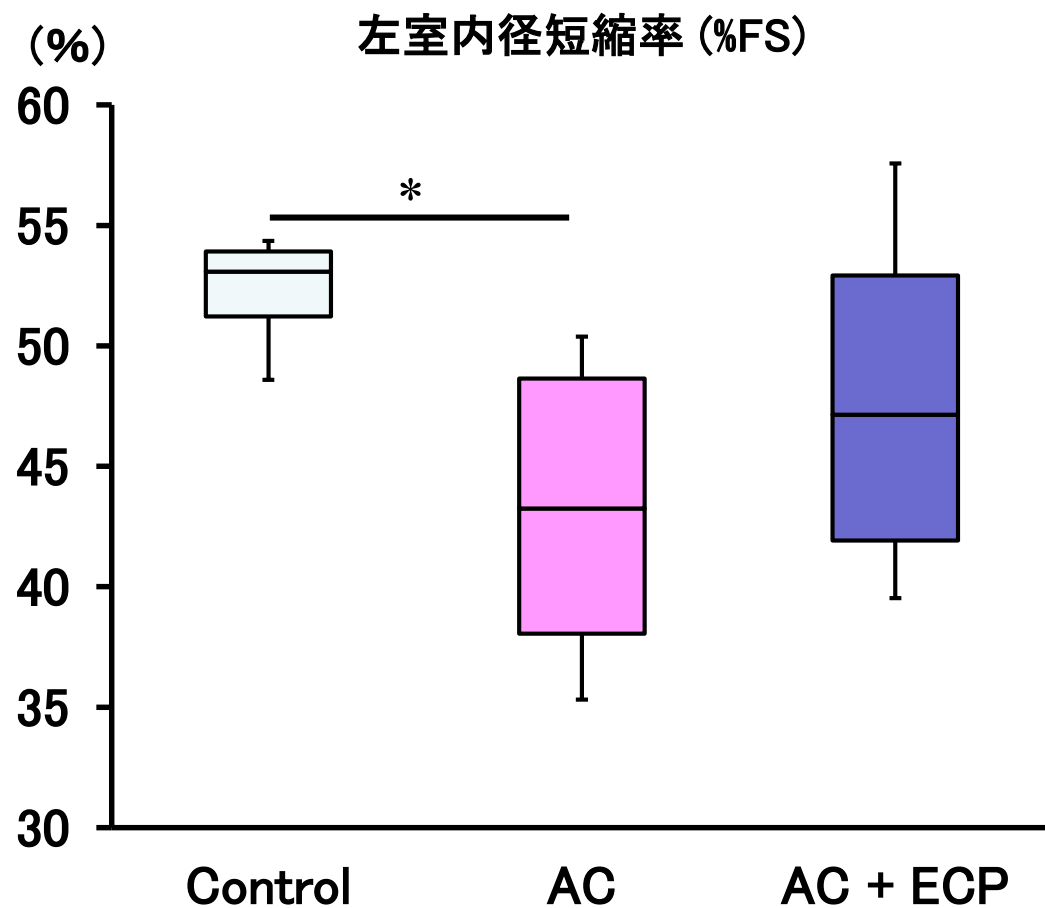
抗がん剤投与による心筋酸化ストレスの評価- 02



抗がん剤投与によるアポトーシス関連遺伝子の評価

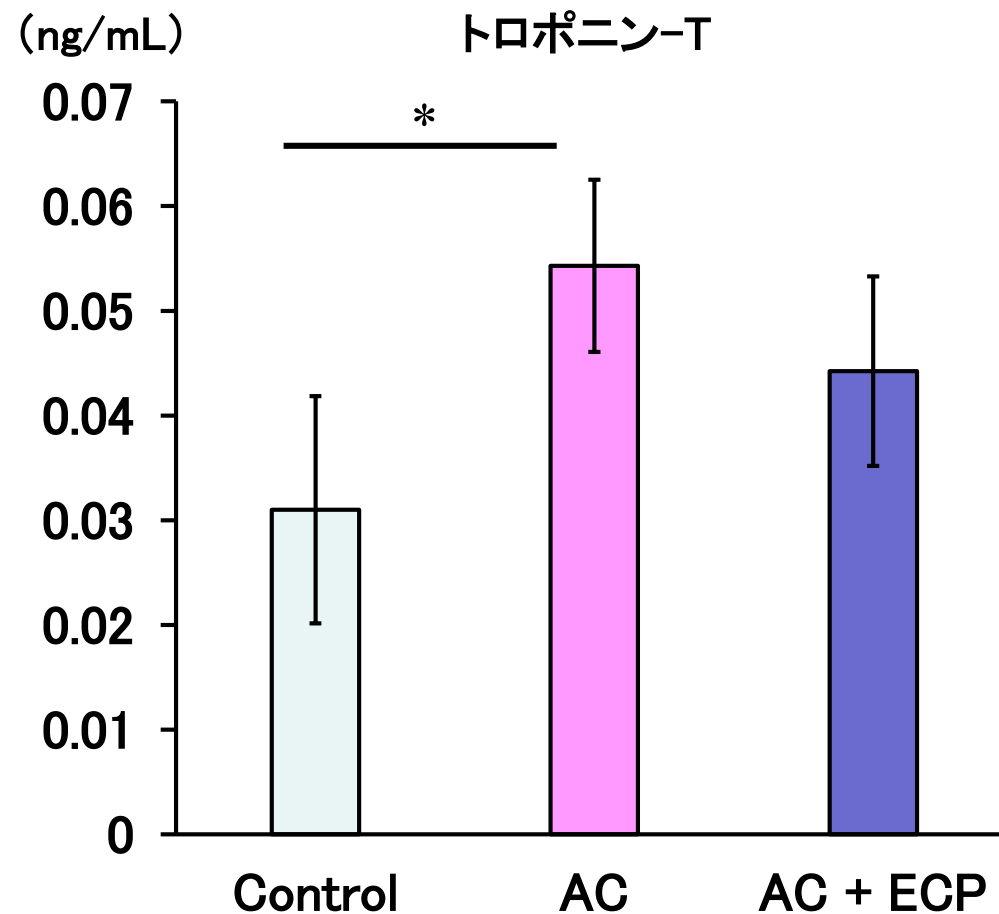
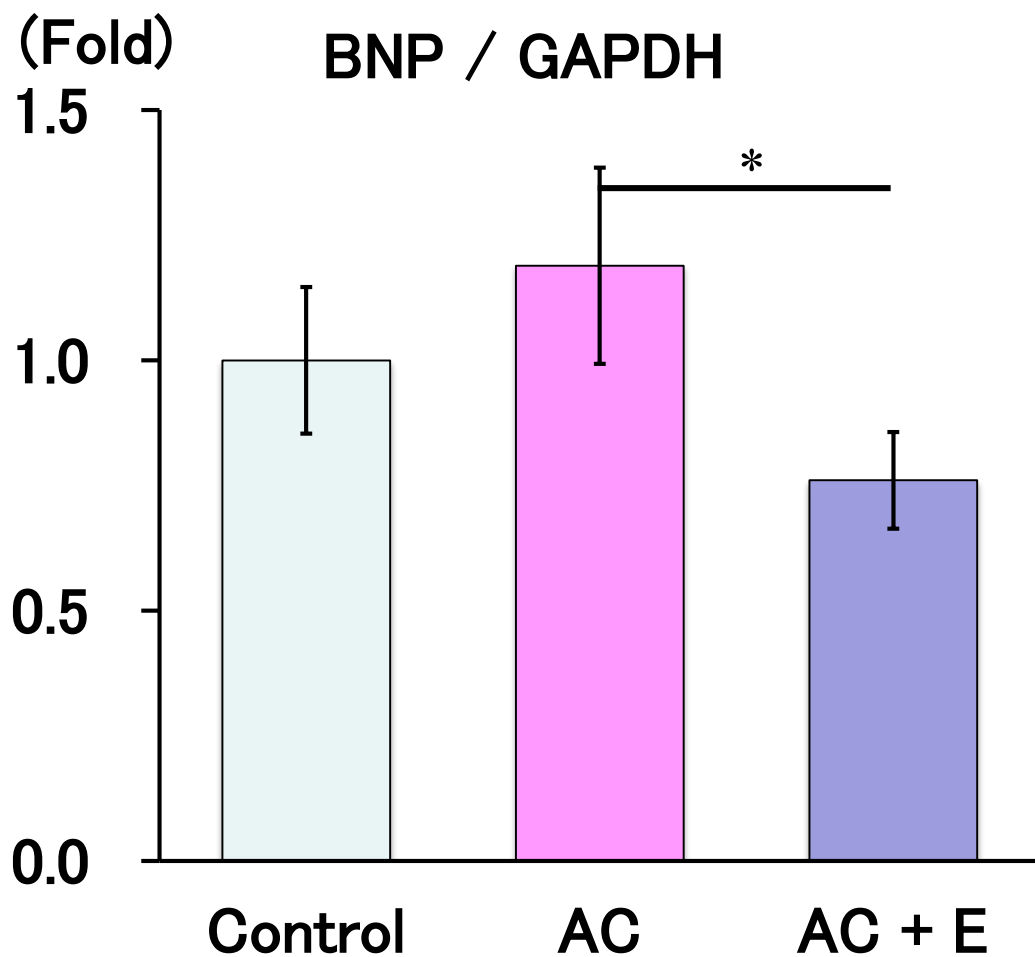


心エコー検査による心収縮機能の評価

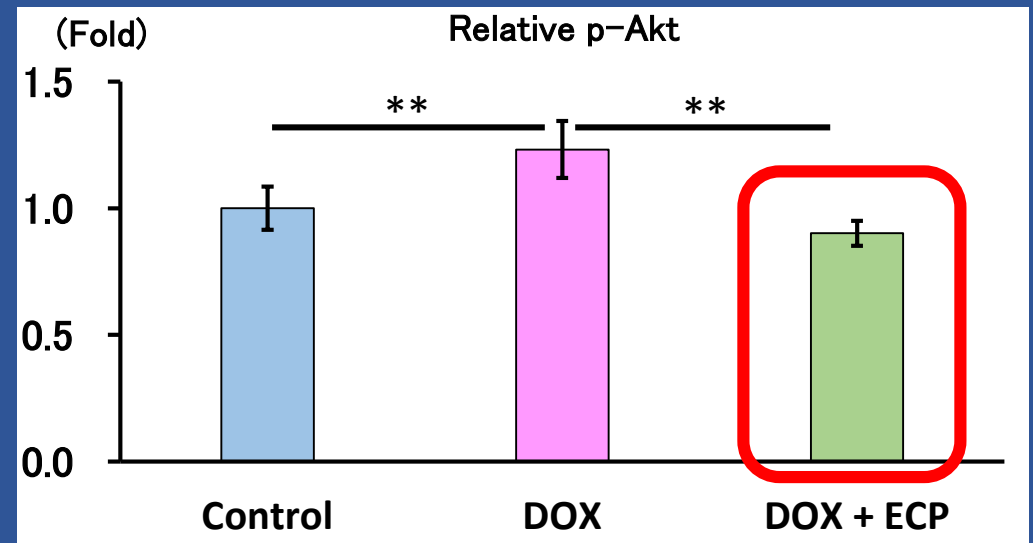
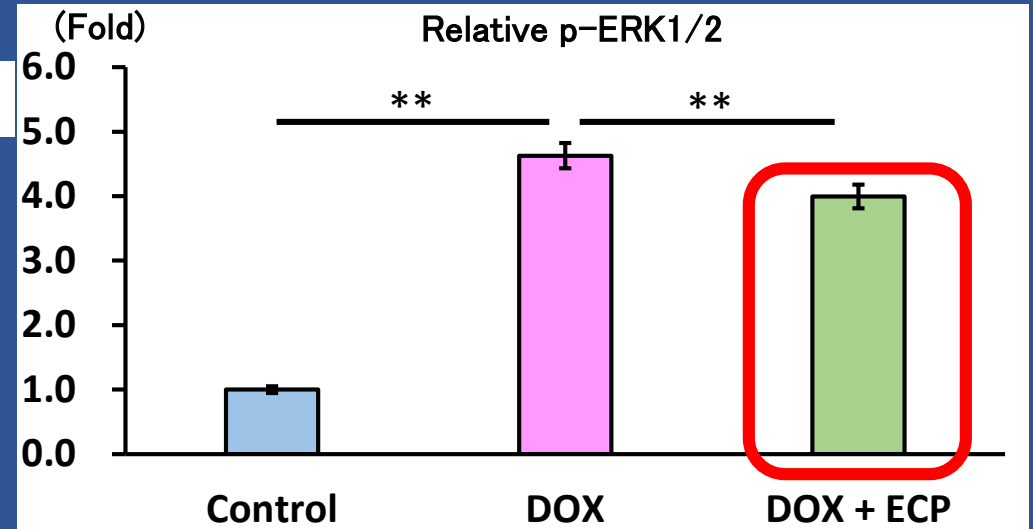
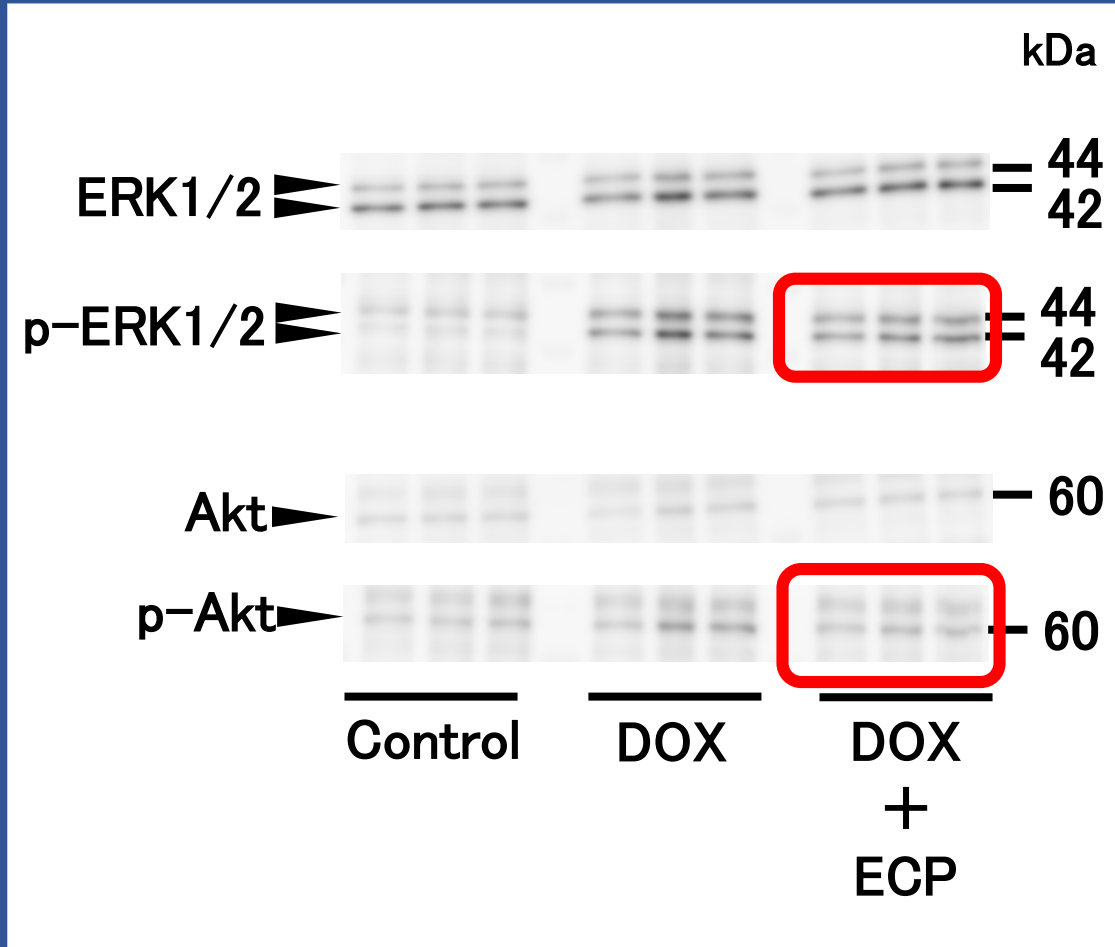


心不全マーカー発現の評価

生化学的心筋傷害マーカー

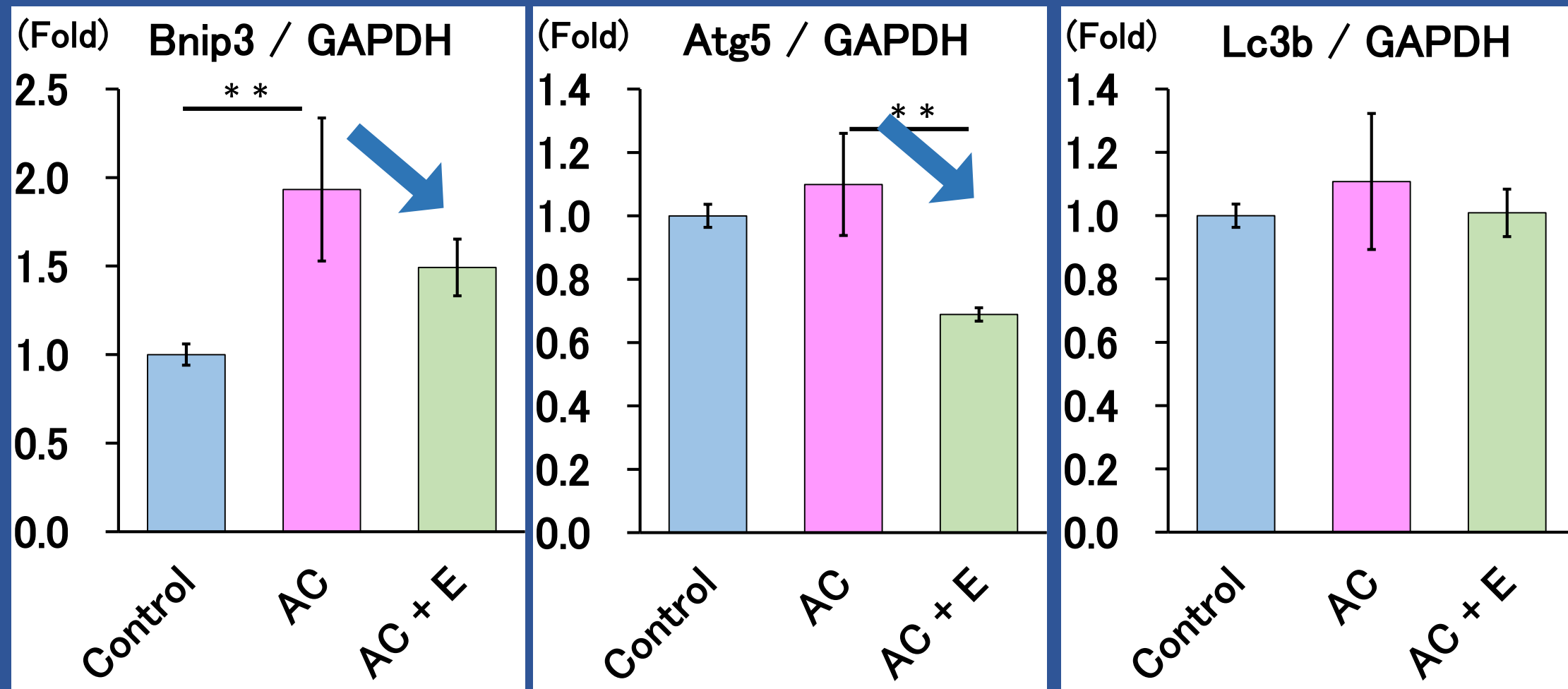


細胞内情報伝達系ERK1/2およびAktのリン酸化への作用



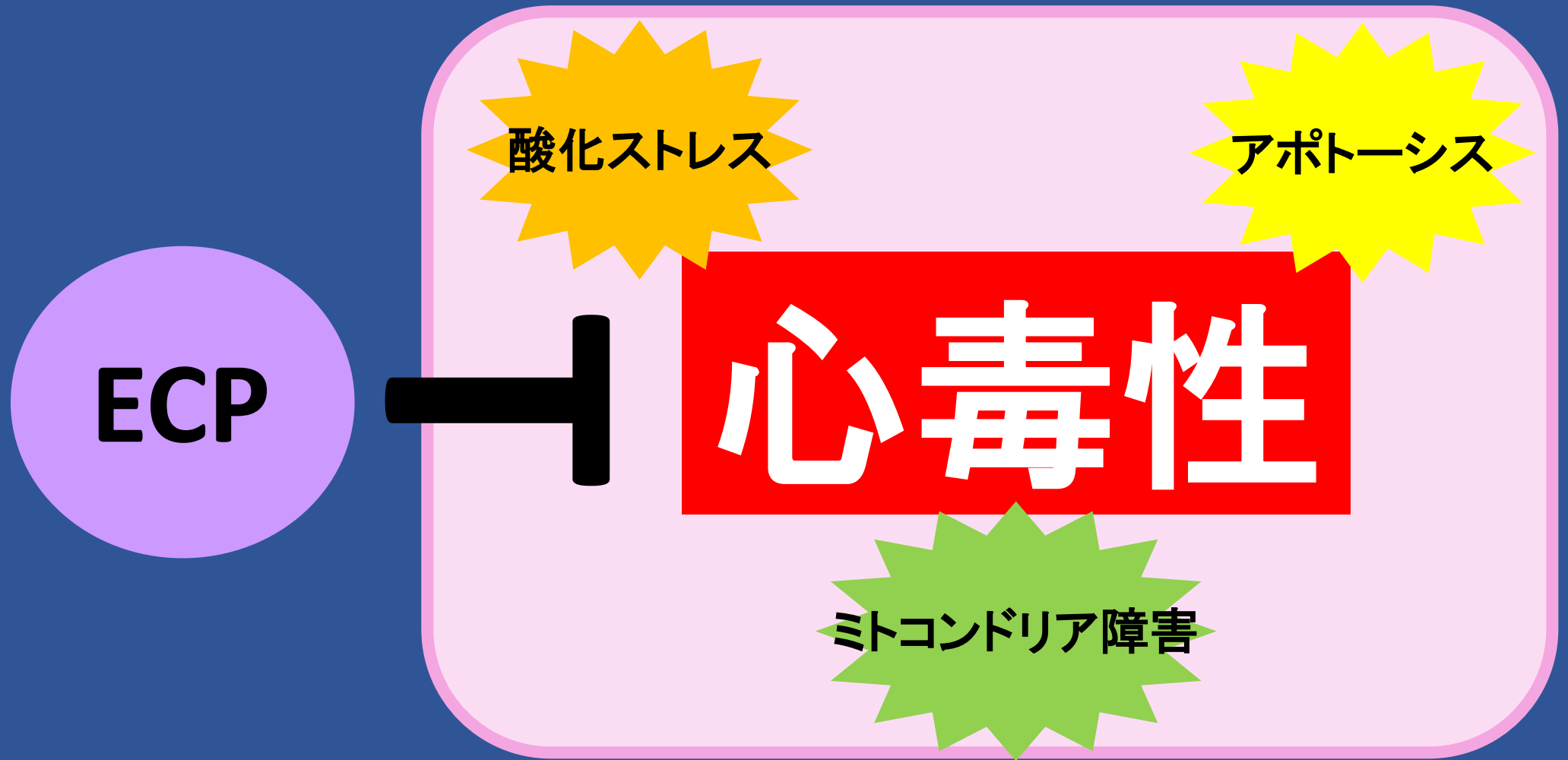
n=3、Mean±SD、** : p<0.01

定量RT-PCRによるオートファジー関連遺伝子発現の評価



n=6、Mean±SE、**：p<0.01

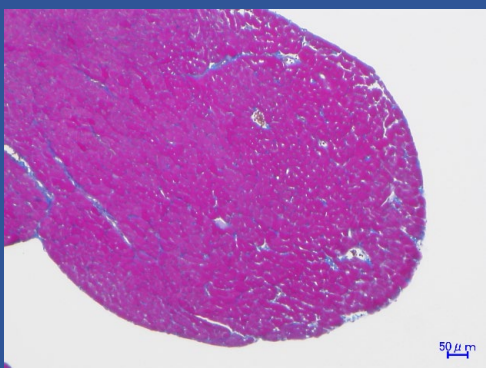
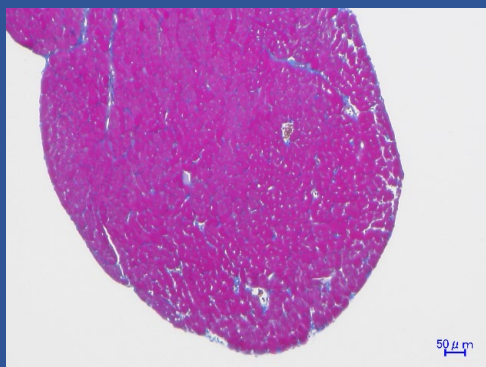
抗癌剤による心毒性をさまざまなメカニズムで軽減する



ECPは心筋細胞において、PI3K/AKTおよびERK1/2シグナル伝達経路に関与し、酸化ストレスやオートファジーを調整し、保護効果を発揮する

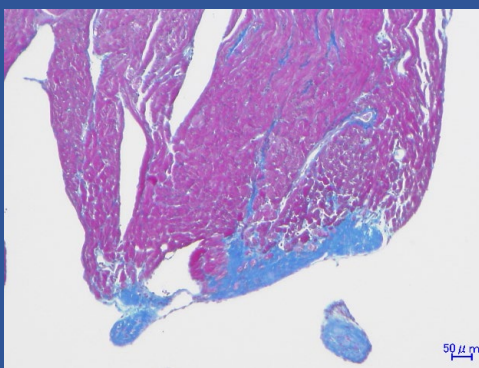
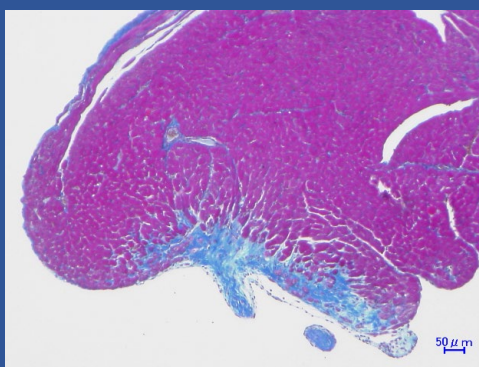
心臓組織における線維化 (Masson Trichrome 染色)

Control群



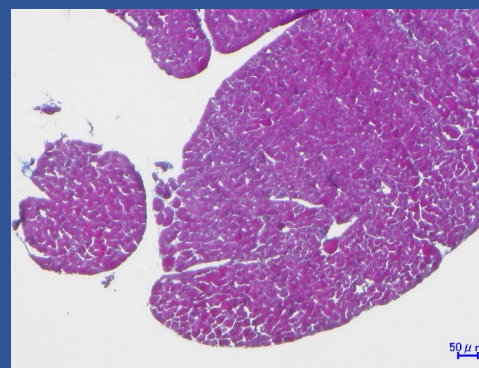
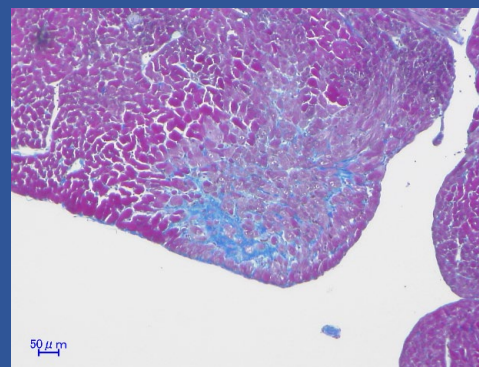
0 / 6 samples

抗がん剤群



3 / 6 samples

抗がん剤+ECP群



2 / 6 samples

乳頭筋周囲
の線維化

× 20

線維化を軽減した

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、抗がん剤の心毒性を軽減することに成功した
- 従来は心毒性が出現した時点で抗癌剤の使用を中止せねばならず治療の限界とされていたが、酸化ストレスやオートファジーなどを抑制して心機能低下を抑制できた
- 本技術の適用により、抗がん剤の総投与量を増やせるため、がん治療へ貢献が期待される

想定される用途

- 本技術の特徴を生かすためには、心毒性を持つ抗癌剤に併用することで総投与量を増加させられるメリットが大きいと考えられる
- 上記以外に、他疾患でも酸化ストレスやオートファジー抑制効果が得られることも期待される
- また、達成された抗線維化などの心機能保護効果に着目すると、心筋梗塞などの治療に展開することも可能と思われる

実用化に向けた課題

- 現在、心毒性抑制については多様なメカニズムが存在することまで明らかにして開発済みであるが、がん治療効果の点が未解決である
- 今後、担がん動物モデルなど基礎実験データを取得し、臨床治験に適用していく場合の条件設定を行っていく
- 実用化に向けて、ECPの作成法・投与量・投与時期など様々な条件を確立する必要もある

企業への期待

- 未解決の作成方法については、昆虫細胞や哺乳類細胞をもちいた技術により克服できると考えている
- 新薬開発の技術と経験を持つ、企業との共同研究を希望している
- 抗癌剤を開発中の企業、がん治療分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 抗癌剤による心臓の副作用を軽減するための新たな治療法
- 出願番号 : 特願2020-51507
- 出願人 : 岡山大学
- 発明者 : 廣畑 聡

お問い合わせ先

岡山大学

研究推進機構 知的財産本部

TEL: 086-251-8417

FAX: 086-251-8961

e-mail: cr-ip@okayama-u.ac.jp

URL: <http://www.orzd.okayama-u.ac.jp/>