

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2年 6月 9日現在

機関番号：16101
研究種目：奨励研究
研究期間：2019
課題番号：19H00341
研究課題名：抗癌剤による心血管臓器合併症を予防できる既存医薬品の探索・開発研究

研究代表者
濱野 裕章 (HAMANO, Hirofumi)
徳島大学病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：540,000 円

研究成果の概要：癌サバイバーにおける癌治療に関連した心血管臓器合併症が大きな問題となりつつある。抗癌剤治療に関連する心血管臓器合併症の予防につながる治療戦略を確立することを目的とし、大規模医療データベースを用いて心血管臓器副作用の発症リスクを低下させる薬物の抽出を行い、基礎解析を行った。培養血管細胞および心筋細胞を用いて抗癌剤による細胞死を候補薬物が抑制できるかスクリーニング作業を行い、現在、心毒性モデルマウスにこれら薬物を投与し、その有効性の確認を行っている。本研究によって、医療データベースと基礎研究を組み合わせることで、効率的に心血管臓器合併症を予防する薬剤のドラッグ・リポジショニングが可能になると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗癌剤治療に関連する心血管臓器合併症の予防につながる治療戦略を確立するための基礎的知見を集積する。

研究分野：薬理学

キーワード：ドラッグ・リポジショニング、FAERS、Onco-cardiology

1. 研究の目的

本研究では、(1)抗癌剤による心血管臓器合併症を予防できる既存薬物の候補を探索し、(2)実際に候補薬物が予防効果を発揮するか、その機序を分子生物学的手法により明らかにすることを目的とする。

2. 研究成果

大規模医療データベースを用いた既存薬剤から新たな有効性の探索を行った。データベースの一つである米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) に集積された薬剤副作用報告症例 (約 1000 万例) の大規模データベース (FDA Adverse Event Reporting System: FAERS) を用いてシスプラチンやドキシソルビシンといった抗癌剤では心血管臓器副作用の発症リスクが高率である結果が得られた。これらの抗癌剤と併用された薬物のうち、心血管臓器副作用の発症リスクを低下させる薬物の抽出を行い、抽出された薬物を抗癌剤による心血管臓器障害を予防できる可能性を有する候補薬として、基礎解析を行った。抽出された薬物には既報でアントラサイクリン系の心毒性に対する予防効果が示唆されているカルベジロールも含まれていた (J Am Coll Cardiol (2006), J Am Coll Cardiol (2018), J Cardiovasc Pharmacol (2017))。培養血管細胞および心筋細胞を用いて抗癌剤による細胞死を候補薬物が抑制できるかスクリーニング作業を行い、現在、心毒性モデルマウスにこれら薬物を投与し、その有効性の確認を行っている。本研究によって、医療データベースと基礎研究を組み合わせることで、効率的に心血管臓器合併症を予防する薬剤のドラッグ・リポジショニングが可能になると考えられる。

3. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

- ① Hirofumi Hamano, Takahiro Niimura, Yuya Horinouchi, Yoshito Zamami, Kenshi Takechi, Mitsuhiro Goda, Masaki Imanishi, Masayuki Chuma, Yuki Izawa-Ishizawa, Licht Miyamoto, Keijo Fukushima, Hiromichi Fujino, Koichiro Tsuchiya, Keisuke Ishizawa, Toshiaki Tamaki, Yasumasa Ikeda, Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway, *Toxicology Letters*, 査読有、Vol318、2020、pp. 86-91、10.1016/j.toxlet.2019.10.016.

〔学会発表〕(計 1 件)

- ① 濱野裕章、池田康将、堀ノ内裕也、合田光寛、座間味義人、桐野靖、中村敏己、寺岡和彦、石澤啓介、プロトンポンプ阻害剤はヘプシジンを介して鉄代謝異常に関与する、第 29 回日本医療薬学会年会、2019 年

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。