

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08491

研究課題名(和文) がん治療関連心機能障害の早期診断・予防法の構築

研究課題名(英文) Early detection and prevention of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction

研究代表者

田中 秀和 (Tanaka, Hidekazu)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20590342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年、がんサバイバーの増加に伴い、がん治療関連心機能障害(CTRCD)が問題となっている。乳がん患者においてCTRCDのリスク因子(ドキシソルビシンの累積投与量、年齢、肥満度、放射線治療歴、BNP血中濃度、心血管病の既往歴、心房細動、高血圧、糖尿病、喫煙)を4つ以上有することが化学療法後の心機能低下リスクであった。一方、低HDL-C血症と発がんリスクの関連が報告されているが、フィブロネクチンを含有するHDLはがん細胞増殖を活性化し、接着能も亢進させることを明らかにした。さらに、グルタミンはがん細胞の増殖に必要な核酸・脂質等の合成に利用されるが、心不全におけるグルタミン代謝の役割を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CTRCDは予後不良の心筋症であるため、予測因子の同定はアンジオテンシン変換酵素阻害剤やアンジオテンシンII受容体遮断薬または遮断薬などの確立された心臓保護薬による予防投与または早期適用を可能とする。また、担がん状態におけるHDLの役割がHDLの構成成分により異なることより、抗がん剤による心毒性のリスク層別化に役立つのみならず、生活習慣の是正を含めた新たな予防手段の開発につながる。CTRCDによる心不全の合併は予後を規定するのみならず、日常生活の質へも大きな影響を及ぼすため、本研究で得られた知見はがんサバイバーにとって福音となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The sequential or concurrent use of two different types of agents such as anthracyclines and trastuzumab may increase myocardial injury and cancer therapeutics-related cardiac dysfunction (CTRCD). We studied 86 breast cancer patients with preserved LV ejection fraction (LVEF) and treated with anthracyclines, trastuzumab, or both. In accordance with the current position paper, clinical risk factors for CTRCD were defined as: cumulative dose of doxorubicin > 240 mg/m², age > 65-year-old, body mass index > 30 kg/m², previous radiation therapy, B-type natriuretic peptide > 100 pg/mL, previous history of cardiovascular disease, atrial fibrillation, hypertension, diabetes, and smoking. The relative decrease in LVEF after chemotherapy for patients with more than four risk factors was significantly greater than that for patients without. Our findings can thus be expected to have clinical implications for better management of patients with breast cancer referred for chemotherapy.

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全 がん治療関連心機能障害(CTRCD) 乳がん ドキシソルビシン 低比重リポ蛋白(HDL) フィブロネクチン グルタミン

1. 研究開始当初の背景

近年、がんの診断・治療法の進歩に伴い、がん患者の死亡率は低下している。しかし、抗がん剤による心筋障害、特に左室収縮能の低下が問題になってきており、がん治療関連心機能障害（CTRCD：Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction）と称されている。CTRCDは心保護薬の効果に乏しく、他の心筋症と比較しても予後が非常に悪い。本研究ではCTRCDの早期発見におけるスペックルトラッキング心エコー図法の有用性について臨床的に検証する。さらにCTRCDの予防における新たな標的として高比重リポ蛋白（HDL）の“質”に着眼した基礎研究を行う。心不全の合併は予後に影響するのみならず、日常生活自立度を低下させるため、本研究で得られた知見はがんサバイバーにとって福音となることが期待される。

2. 研究の目的

CTRCDを未然に防ぐべく、臨床的検討にリスクを同定する。さらにCTRCDの予防における新たな標的として高比重リポ蛋白（HDL）の“質”に着眼した基礎研究を行う。また、がん細胞はグルタミンをエネルギーおよび増殖に必要な核酸・脂質等の合成に利用するが、心不全の発症・進展にグルタミン代謝がどのような役割を果たすのかを解明する。

3. 研究の方法

乳がん患者を対象にアントラサイクリン、トラスツマブ、もしくは両剤による化学療法の前後で心機能を調べ、CTRCDのリスク因子について検討した。次にHDLを構成する蛋白とHDLが担癌状態で果たす役割との関連について基礎的検討を行った。さらに心筋リモデリングにおけるグルタミン代謝の役割についてマウスを用いた検討を行った。

4. 研究成果

4.1 乳がん患者における化学療法によるCTRCDのリスクの同定

乳がん患者を対象にアントラサイクリン、トラスツマブ、もしくは両剤による化学療法の前後で心機能を調べ、CTRCDのリスク因子について検討した。ドキソルビシンの累積投与量、年齢、肥満度、放射線治療歴、BNP血中濃度、心血管病の既往歴、心房細動、高血圧、糖尿病、喫煙が既報においてCTRCDのリスクとなりうることを示唆されていたが、本研究ではこれらの因子を4つ以上有していると、化学療法後の心機能低下リスクとなることを明らかにした。

4.2 担癌状態におけるHDLの病態生理学的役割

CTRCDの予防における新たな標的として高比重リポ蛋白（HDL）の“質”に着眼した基礎研究を行っている。癌領域ではリポ蛋白質の代謝障害と種々の臓器の発癌との関連が示唆されている。HDLに関しては、HDL-Cの低下により発癌リスクが上昇するとの報告がある一方、含有する分子によってHDLは癌の発生・進展に対しむしろ負の方向に働く可能性が示唆されている。安定狭心症患者27名から抽出したHDLについて解析したところ、2名（7.4%）において細胞接着性糖タンパク質であるフィブロネクチンを含有していた。フィブロネクチンは癌の増殖、浸潤、転移に関与することが知られているが、担癌状態におけるHDLの病態生理学的役割にどのような影響を及ぼすのかについては不明であった。ヒト子宮頸癌由来の細胞株であるHeLa細胞にフィブロネクチン含有HDLまたは非含有HDLを添加したところ、前者においてFAKのリン酸化が亢進した。FAKは非レセプター型チロシンキナーゼの一種であり、成長因子や細胞接着分子であるインテグリンを介したシグナルを調整し、細胞の増殖・分化などに関与している。フィブロネクチン含有HDLを添加したHeLa細胞では非含有HDL群に比べて、細胞増殖を活性化し、同時に接着能も亢進させることを明らかにした。

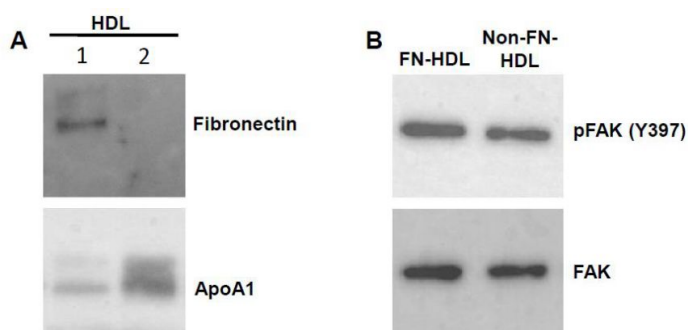


Figure 1. HDLに含まれるフィブロネクチン(FN-HDL)は、FAKをリン酸化させる(A) HDLに含有するフィブロネクチン (B)フィブロネクチン含有HDL(FN-HDL)をHeLa細胞に添加するとFAKのY397がリン酸化された。

4.3 心筋リモデリングにおけるグルタミン代謝制御機構

心臓は組織重量当たり、最もエネルギー（アデノシン三リン酸;ATP）を消費する臓器の一つである。健常心筋では第一に脂肪酸、それに次いで糖を基質としたATP合成が行われる。一方、一部に乳酸、ケトン体、アミノ酸なども利用可能である。心不全のような病的状況下では、心筋のエネルギー基質の利用バランスが大きく変化する（代謝リモデリング）ことが知られている。具体的には、脂肪酸酸化の低下と解糖系の亢進、さらにケトン体の利用亢進や分岐鎖アミノ酸の代謝障害等が生じることが明らかにされている。このような代謝リモデリングは、心筋の代償的变化である心肥大や心筋線維化（心筋リモデリング）が起こる以前から認められ、心筋代謝と心筋リモデリングの進展機序には深い関連があることが知られている。

グルタミンは血中に最も豊富に存在するアミノ酸で、“グルタミノリシス；Glutaminolysis”と呼ばれる代謝経路を介し、グルタミン酸を経て -ケトグルタル酸（alpha-ketoglutarate: KG）としてTCA回路へ流入する。この経路はTCA回路へ、その中間体であるKGを補充する重要な役割を担っており、細胞増殖能の高いがん細胞は、グルタミンをエネルギーおよび増殖に必要な核酸・脂質等の合成に利用するため、この経路に強く依存している。

培養心筋細胞を用いた先行研究では、酸化ストレス下でグルタミノリシスが亢進し、ATPと抗酸化分子であるグルタチオンの合成を維持し、心筋保護的に作用していた。一方、マウスを用いた検討ではAngiotensinで誘導した心筋リモデリングはグルタミノリシスの律速酵素であるGlutaminase1 (GLS1)の阻害剤BPTESによりむしろ抑制された。その機序として、グルタミンは細胞構成に必要な核酸・脂質の元となるアスパラギン酸やクエン酸へも代謝されることで、心筋リモデリングの進展にも寄与していることを明らかにした。

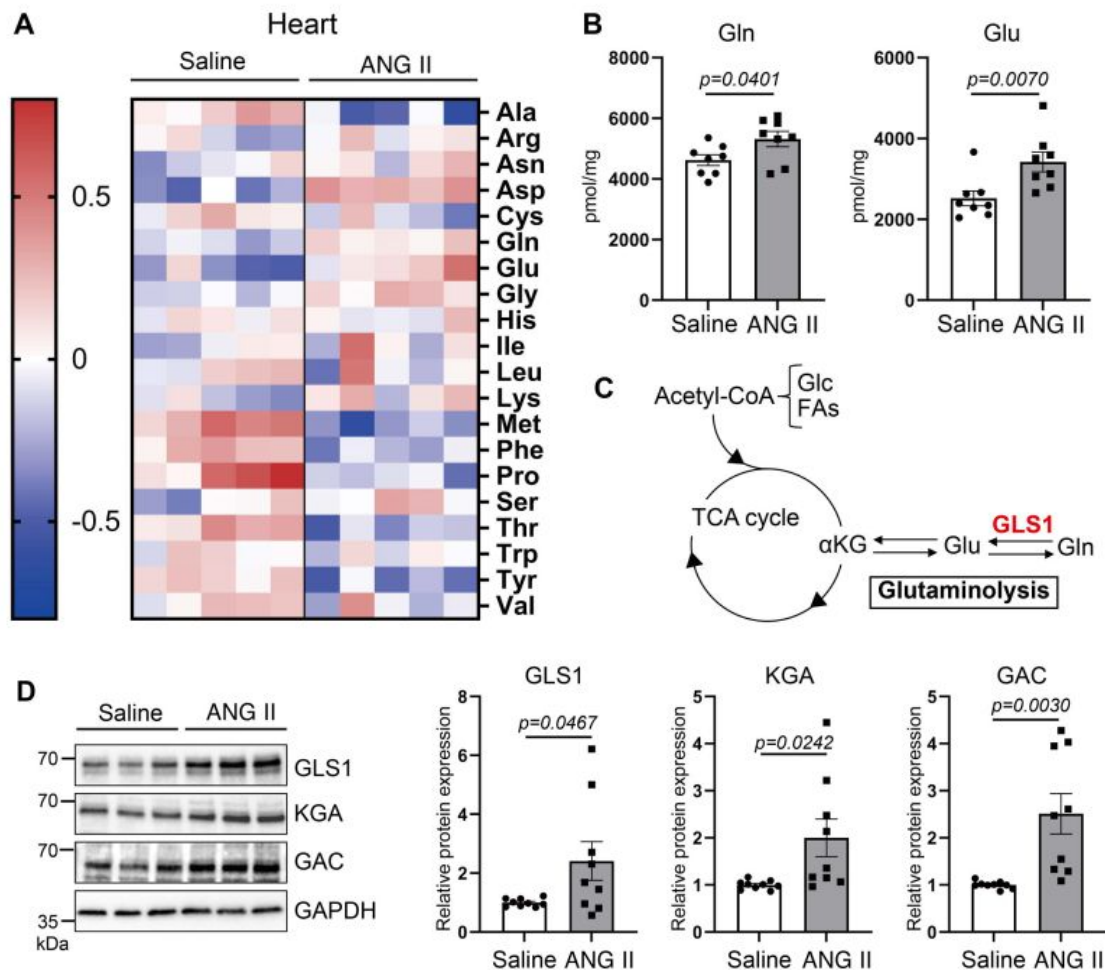


Figure 2. Angiotensin を投与したマウスの心臓組織ではグルタミン、グルタミン酸の含量がコントロール群と比較し、有意に増加していた。また、グルタミノリシスにおいて、グルタミンからグルタミン酸への変換を触媒する酵素であるGLS1とそのisoformであるKGA・GACの発現がAngiotensin群で有意に増加していた。

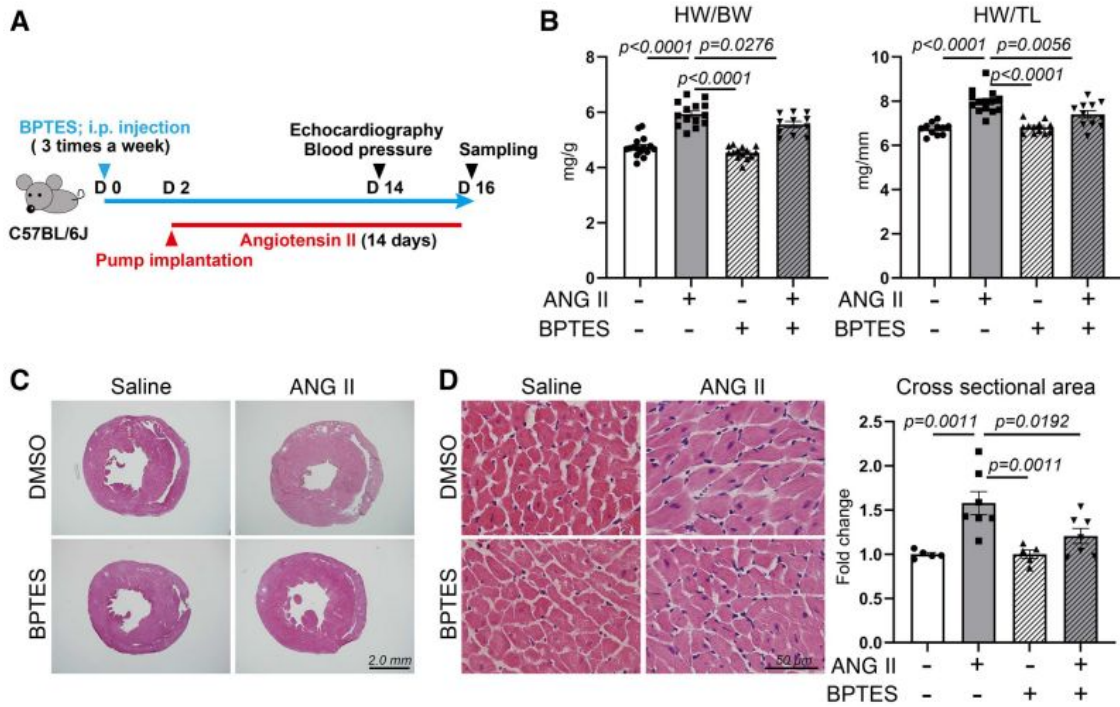


Figure 3. マウスの心肥大を心重量/体重比(mg/g)および心重量/脛骨長比(mg/mm)で評価したところ、いずれも Angiotensin 投与群で有意に増加し、Angiotensin + BPTES 投与群では、その増加が有意に抑制された。心筋横断面積においても同様の傾向を認めた。

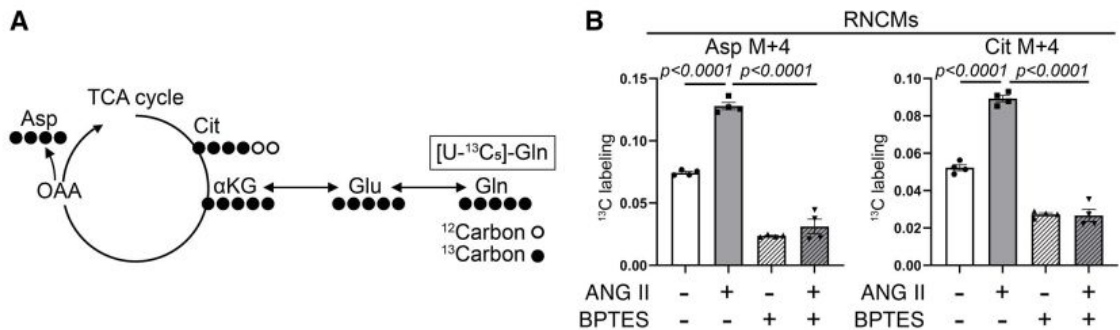


Figure 4. [U-13C5]-グルタミン由来のアスパラギン酸 M + 4 分画、クエン酸 M + 4 分画の割合は、Angiotensin 刺激で有意に増加し、Angiotensin + BPTES 刺激ではその増加が抑制された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamashita Kentaro, Tanaka Hidekazu, Hatazawa Keiko, Tanaka Yusuke, Sumimoto Keiko, Shono Ayu, Suzuki Makiko, Yokota Shun, Suto Makiko, Mukai Jun, Takada Hiroki, Matsumoto Kensuke, Minami Hironobu, Hirata Ken-ichi	4. 巻 37
2. 論文標題 Association between clinical risk factors and left ventricular function in patients with breast cancer following chemotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 197 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-020-01976-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamauchi Yuki, Tanaka Hidekazu, Yokota Shun, Mochizuki Yasuhide, Yoshigai Yuko, Shiraki Hiroaki, Yamashita Kentaro, Tanaka Yusuke, Shono Ayu, Suzuki Makiko, Sumimoto Keiko, Matsumoto Kensuke, Hirota Yushi, Ogawa Wataru, Hirata Ken-ichi	4. 巻 20
2. 論文標題 Effect of heart rate on left ventricular longitudinal myocardial function in type 2 diabetes mellitus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-021-01278-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sumimoto Keiko, Tanaka Hidekazu, Mukai Jun, Yamashita Kentaro, Tanaka Yusuke, Shono Ayu, Suzuki Makiko, Yokota Shun, Matsumoto Kensuke, Taniguchi Yu, Emoto Noriaki, Hirata Ken-ichi	4. 巻 2
2. 論文標題 Optimal Cut-Off of Tricuspid Regurgitation Velocity According to the New Definition of Pulmonary Hypertension Its Use in Predicting Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 625 ~ 629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-20-0094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Hidekazu, Tatsumi Kazuhiro, Matsuzoe Hiroki, Soga Fumitaka, Matsumoto Kensuke, Hirata Ken-ichi	4. 巻 37
2. 論文標題 Association of type 2 diabetes mellitus with the development of new-onset atrial fibrillation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: impact of SGLT2 inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 1333 ~ 1341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-020-02122-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Hidekazu, Yamauchi Yuki, Imanishi Junichi, Hatani Yutaka, Hayashi Takatoshi, Hirata Ken-ichi	4. 巻 77
2. 論文標題 Effect of ivabradine on left ventricular diastolic function of patients with heart failure with preserved ejection fraction -IVA-PEF study-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 641 ~ 644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.12.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Eriko Hisamatsu, Manabu Nagao, Ryuji Toh, Yasuhiro Irino, Takuya Iino, Tetsuya Hara, Hidekazu Tanaka, Seimi Satomi-Kobayashi, Tatsuro Ishida, Ken-ichi Hirata	4. 巻 -
2. 論文標題 Fibronectin-containing High-Density Lipoprotein is Associated with Cancer Cell Adhesion and Proliferation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kobe Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Sachiko, Nagao Manabu, Toh Ryuji, Shinohara Masakazu, Iino Takuya, Irino Yasuhiro, Nishimori Makoto, Tanaka Hidekazu, Satomi-Kobayashi Seimi, Ishida Tatsuro, Hirata Ken-Ichi	4. 巻 322
2. 論文標題 Inhibition of glutaminase 1-mediated glutaminolysis improves pathological cardiac remodeling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H749 ~ H761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00692.2021	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Odajima Susumu, Tanaka Hidekazu, Fujimoto Wataru, Kuroda Koji, Yamashita Soichiro, Imanishi Junichi, Iwasaki Masamichi, Todoroki Takashi, Okuda Masanori, Hayashi Takatoshi, Konishi Akihide, Shinohara Masakazu, Toh Ryuji, Hirata Ken-ichi	4. 巻 79
2. 論文標題 Efficacy of Renin-angiotensin-aldosterone-system inhibitors for heart failure with preserved ejection fraction and left ventricular hypertrophy -from the KUNIUMI Registry Acute Cohort-	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 703 ~ 710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.12.002	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Todo Saki, Tanaka Hidekazu, Yamauchi Yuki, Yokota Shun, Mochizuki Yasuhide, Shiraki Hiroaki, Yamashita Kentaro, Shono Ayu, Suzuki Makiko, Sumimoto Keiko, Tanaka Yusuke, Hirota Yushi, Ogawa Wataru, Hirata Ken-ichi	4. 巻 20
2. 論文標題 Association of left ventricular longitudinal myocardial function with subclinical right ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-021-01404-5	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Odajima Susumu, Tanaka Hidekazu, Fujimoto Wataru, Kuroda Koji, Yamashita Soichiro, Imanishi Junichi, Iwasaki Masamichi, Todoroki Takashi, Okuda Masanori, Hayashi Takatoshi, Konishi Akihide, Shinohara Masakazu, Toh Ryuji, Hirata Ken-ichi	4. 巻 3
2. 論文標題 Importance of Optimized Guideline-Based Therapy for Preventing Rehospitalization of Chronic Heart Failure Patients From the KUNIUMI Acute Cohort	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 511 ~ 519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-21-0088	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamauchi Yuki, Tanaka Hidekazu, Yokota Shun, Mochizuki Yasuhide, Yoshigai Yuko, Shiraki Hiroaki, Yamashita Kentaro, Tanaka Yusuke, Shono Ayu, Suzuki Makiko, Sumimoto Keiko, Matsumoto Kensuke, Hirota Yushi, Ogawa Wataru, Hirata Ken-ichi	4. 巻 20
2. 論文標題 Effect of heart rate on left ventricular longitudinal myocardial function in type 2 diabetes mellitus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-021-01278-7	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	杜 隆嗣 (Toh Ryuji) (50379418)	神戸大学・医学研究科・特命准教授 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関