

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08493

研究課題名(和文)心不全病態におけるがん進行機序の解明 -脳・心・腫瘍連関への治療介入-

研究課題名(英文)Elucidation of the Mechanism of Cancer Progression in the Pathogenesis of Heart Failure - Therapeutic Intervention in the Brain-Mind-Tumor Interaction

研究代表者

及川 雅啓 (Oikawa, Masayoshi)

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：30457775

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：心筋梗塞心不全モデルマウスに対して乳がん細胞である4T1細胞を接種することで、心不全と癌進行のメカニズムの解析をおこなった。心筋梗塞作成2週後に4T1細胞を接種したマウスにおいては、shamマウスと比較して乳がん組織量の増大結果が得られた。心筋梗塞マウスの血中NGF濃度が増加が認められたため、4T1細胞にNGF刺激をおこなったところ、腫瘍細胞増加が認められた。NGFの受容体であるTRKAをsiRNAも用いて発現低下させたところ、4T1細胞増加の抑制が得られた。これらにより、心筋梗塞により増加したNGFが乳がん進行を促進していると結論した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は心筋梗塞により増加したNGFががん進行促進をもたらすことを示した初めての研究となる。心不全患者にがん発生が多いことは疫学研究から明らかとなっているが、その原因は不明であった。本研究はそのメカニズムの一つを示した研究である。また、NGFの受容体であるTRKAに対するTRKA阻害薬ががん細胞増殖抑制に有用であったことから、同阻害薬の使用が、がんに対する新たな治療アプローチにつながる可能性があり、今後の発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the mechanisms between heart failure and cancer progression using a breast cancer mouse model with myocardial infarction. Mice implanted with 4T1 cells 2 weeks after myocardial infarction showed increased amounts of breast cancer tissue compared to sham mice. NGF levels in the blood of infarcted mice were increased, and NGF stimulation on 4T1 cells resulted in an increase in tumor cells. When TRKA expression was reduced using siRNA, increase of 4T1 cells was suppressed. Thus, it was concluded that NGF increased by myocardial infarction promotes breast cancer progression.

研究分野：腫瘍循環器

キーワード：腫瘍循環器 乳がん 心不全 神経栄養因子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦は超高齢化社会に突入しており、がん発生率、心不全発生率が増加し、その対策が急務となっている。欧米における疫学研究では慢性心不全患者にがん発生率が高いことが知られている。心不全・がんには高血圧、糖尿病、喫煙といった共通のリスク因子があるが、心不全病態そのものががん発生を促進している可能性がある。

2. 研究の目的

1. 担がん心筋梗塞マウスモデルを用いて、心筋梗塞による心不全ががん進行を促進するメカニズムを解明する。

3. 研究の方法

担がん心筋梗塞マウスモデルを作成し、心筋梗塞による心不全ががん進行を促進するか検討する。

心筋梗塞により神経栄養因子である NGF もしくは BDNF の変化を調べる。

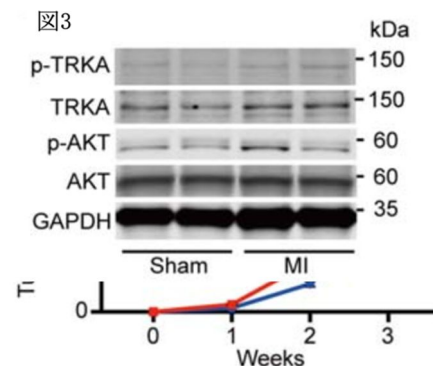
乳がん周囲組織の交感神経密度を調べ、心不全病態ががん周囲交感神経密度増加をもたらすか検討する。

NGF もしくは BDNF が乳がん組織に直接影響を与えるか、4T1 細胞にそれらの栄養因子を投与し検討する。

4. 研究成果

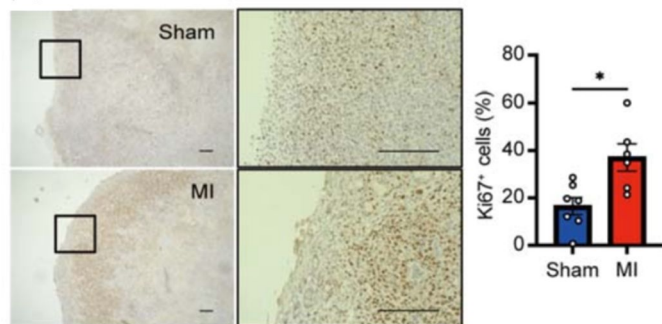
BALB/c 雌マウスに心筋梗塞を作成し、心筋梗塞作成 2 週後に乳がん細胞である 4T1 細胞を乳腺組織に接種した。接種後 1 週ごとに腫瘍容積を測定したところ、2 週後、3 週後それぞれで心筋梗塞マウスにおいて sham マウスと比較して腫瘍増大が認められた (図 1)。腫瘍組織の細胞増殖を判定するため Ki67 陽性細胞の割合を比較したところ、心筋梗塞マウスの腫瘍組織において Ki67 陽性細胞の増加が認められた (図 2)。また、腫瘍組織の網羅的 RNA 解析をおこなったところ、KEGG pathway にて PI3K-AKT signaling の変化が強く、

同 pathway の上流には NGF-TRKA 経路が存在するため、同経路の解析を進めた。心筋梗塞マウスと sham マウスにおける血中 NGF 濃度は心筋梗塞マウスにおいて増加しており、また、梗塞周囲心筋に NGF の mRNA 増加が認められた。しかし、BDNF では変化が認められなかった。当初腫瘍組織周囲の交感神経密度が NGF 増加に伴い上昇すると予想したが、免疫染色で見る範囲では明らかな変化は認められなかった。腫瘍組織において NGF の受容体である TRKA の発現が確認できたため、腫瘍組織のウェスタンブロットをおこなったところ、心筋梗塞マウスにおいて、腫瘍組織の TRKA リン酸化、その下流にある AKT のリン酸化の亢進が sham マウスよりも強く認



同 pathway の上流には NGF-TRKA 経路が存在するため、同経路の解析を進めた。心筋梗塞マウスと sham マウスにおける血中 NGF 濃度は心筋梗塞マウスにおいて増加しており、また、梗塞周囲心筋に NGF の mRNA 増加が認められた。しかし、BDNF では変化が認められなかった。当初腫瘍組織周囲の交感神経密度が NGF 増加に伴い上昇すると予想したが、免疫染色で見る範囲では明らかな変化は認められなかった。腫瘍組織において NGF の受容体である TRKA の発現が確認できたため、腫瘍組織のウェスタンブロットをおこなったところ、心筋梗塞マウスにおいて、腫瘍組織の TRKA リン酸化、その下流にある AKT のリン酸化の亢進が sham マウスよりも強く認

図2



同 pathway の上流には NGF-TRKA 経路が存在するため、同経路の解析を進めた。心筋梗塞マウスと sham マウスにおける血中 NGF 濃度は心筋梗塞マウスにおいて増加しており、また、梗塞周囲心筋に NGF の mRNA 増加が認められた。しかし、BDNF では変化が認められなかった。当初腫瘍組織周囲の交感神経密度が NGF 増加に伴い上昇すると予想したが、免疫染色で見る範囲では明らかな変化は認められなかった。腫瘍組織において NGF の受容体である TRKA の発現が確認できたため、腫瘍組織のウェスタンブロットをおこなったところ、心筋梗塞マウスにおいて、腫瘍組織の TRKA リン酸化、その下流にある AKT のリン酸化の亢進が sham マウスよりも強く認

められたため、NGF が刺激となり、腫瘍組織を増大させているメカニズムが予想された（図3）。NGF と4T1 細胞の直接的な影響を明らかとするため、4T1 細胞に NGF を投与し、変化を観察したところ、NGF 投与 10 分後に TRKA リン酸化亢進、15 分後に AKT リン酸化のピークを認め、NGF が直接的に 4T1 細胞に作用することが確認できた（図4）。次に siRNA を用いて、4T1 細胞における TRKA 発現を抑制したところ、NGF 刺激をおこなっても、4T1 細胞の Ki67 陽性細胞の割合は増加せず、MTS アッセイにても、4T1 細胞数の増加が認められなかった（図5）。これらの結果より、心筋梗塞により増加した血中 NGF が腫瘍増殖を促進することが積極的に示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Cancer therapeutics-related cardiovascular dysfunction: Basic mechanisms and clinical manifestation. Journal of Cardiology. 2023;81:253-259.

〔学会発表〕(計 3 件)

2022 年 日本腫瘍循環器学会
2022 年 米国心臓病学会
2023 年 日本循環器学会

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

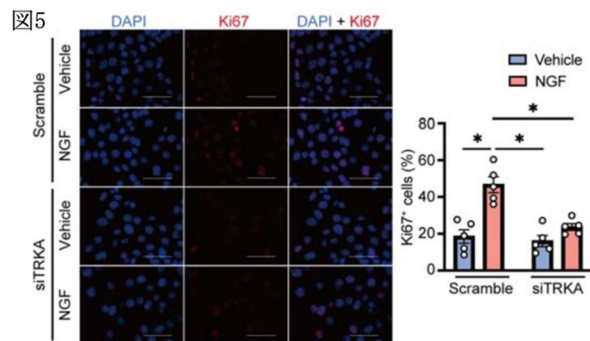
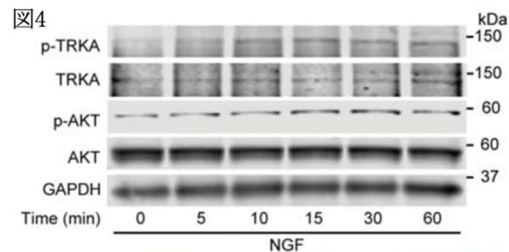
取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者



研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Oikawa Masayoshi, Yaegashi Daiki, Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Sato Takamasa, Kaneshiro Takashi, Kobayashi Atsushi, Yoshihisa Akiomi, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 8
2. 論文標題 D-Dimer Is a Predictive Factor of Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction in Patients Treated With Cardiotoxic Chemotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 807754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2021.807754	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Oikawa Masayoshi, Yoshihisa Akiomi, Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Yaegashi Daiki, Miyata Makiko, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 98
2. 論文標題 Cardiac Troponin I Predicts Elevated B-type Natriuretic Peptide in Patients Treated with Anthracycline-Containing Chemotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 653 ~ 660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000507585	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 Yaegashi Daiki, Oikawa Masayoshi, Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Kobayashi Atsushi, Kaneshiro Takashi, Yoshihisa Akiomi, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 7
2. 論文標題 Red Blood Cell Distribution Width Is a Predictive Factor of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 594685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2020.594685	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Oikawa Masayoshi, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 81
2. 論文標題 Cancer therapeutics-related cardiovascular dysfunction: Basic mechanisms and clinical manifestation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 253 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2022.04.006	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 谷哲矢
2. 発表標題 Nerve growth factor is associated with breast cancer progression after myocardial infarction
3. 学会等名 日本循環器学会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷哲矢
2. 発表標題 Nerve growth factor is associated with breast cancer progression after myocardial infarction
3. 学会等名 日本循環器学会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷 哲矢
2. 発表標題 Nerve Growth Factor/Tropomyosin Receptor Kinase A Axis Plays A Pivotal Role In Breast Cancer Progression After Myocardial Infarction
3. 学会等名 Scientific session of American Heart Association（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔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

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
---------	---------