

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15294

研究課題名（和文）がん免疫療法関連心筋炎の解析に適した実験的発症モデルの開発

研究課題名（英文）Development of an Experimental Model for Analyzing Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis

研究代表者

濱野 裕章（Hamano, Hirofumi）

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：10847289

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：ICI関連心筋炎は致死率が高く、予防薬・治療薬の開発が急務である。新規薬剤の開発には動物モデルが必須であるが、既存のモデルであるPD-1-K0-N10は短命かつ自然発症モデルのため解析可能な時期が非常に短く、新規薬剤の開発に用いることは困難であった。これに対して、心筋炎の発症率は低い長期生存が可能な類似モデルであるPD-1-K0-N12に心筋炎誘発剤を用いることで、長命かつ適切なタイミングで心筋炎を発症するモデルを作成できると考えられる。本研究では、PD-1-K0-N12に対して心筋炎誘発剤を用いることで、簡便かつ確実に心筋炎を発症するICI関連心筋炎の実験的発症モデルを作成する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害剤（ICIs）による心筋炎は高い致死率を伴うため、その予防及び治療法の開発が急務である。本研究では、効率的な薬剤開発のための新たな動物モデルを開発し、そのモデルを用いてビタミンDの心筋炎予防効果を評価した。

本結果から、ICIs関連心筋炎の予防薬を探索する実験に適していることが示された。ビタミンDが心筋炎の予防に有効であることも示唆され、今後の治療薬開発の有力な候補となり得ることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：ICI-related myocarditis has a high mortality rate, making the development of preventive and therapeutic drugs urgently necessary. Animal models are essential for the development of new drugs, but the existing model, PD-1-K0-N10, is short-lived and naturally occurring, limiting the period available for analysis and making it difficult to use for new drug development. In contrast, we hypothesize that using a myocarditis inducer on the PD-1-K0-N12 model, which has a lower incidence of myocarditis but longer survival, can create a model that develops myocarditis at an appropriate time while maintaining longevity. In this study, we aim to develop an experimental model of ICI-related myocarditis that is simple and reliable by inducing myocarditis in PD-1-K0-N12 mice.

研究分野：医療薬学

キーワード：心筋炎 免疫チェックポイント阻害薬 ドラッグリポジショニング 実験的発症モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor: ICI) によって誘発される心筋炎は致死率が非常に高く、予防薬・治療薬の開発が急務である。新規薬剤の開発には動物モデルが必須であるが、既存の ICI 関連心筋炎のモデルである PD-1-K0-N10 は短命かつ自然発症モデルのため解析可能な時期が非常に短く、新規薬剤の開発に用いることは困難であった。これに対して、心筋炎の発症率は低いながらも長期生存が可能な類似モデルである PD-1-K0-N12 に心筋炎誘発剤を用いることで、長命かつ適切なタイミングで心筋炎を発症するモデルを作成できると考えられる。そこで本研究では、PD-1-K0-N12 に対して、ICI 投与によって心筋炎を引き起こした多くの患者で増加している自己抗原を心筋炎誘発剤として用いることで、簡便かつ確実に心筋炎を発症する ICI 関連心筋炎の実験的発症モデルを作成する。本研究により ICI 関連心筋炎に対する新規治療薬の開発が加速することが期待できる。

2. 研究の目的

免疫チェックポイント阻害剤によって誘発される心筋炎は致死率が非常に高く、予防薬・治療薬の開発が急務である。新規薬剤の開発には動物モデルが必須であるが、既存の ICI 関連心筋炎のモデルである PD-1-K0-N10 は短命かつ自然発症モデルのため解析可能な時期が非常に短く、新規薬剤の開発に用いることは困難であった。これに対して、心筋炎の発症率は低いながらも長期生存が可能な類似モデルである PD-1-K0-N12 に心筋炎誘発剤を用いることで、長命かつ適切なタイミングで心筋炎を発症するモデルを作成できると考えられる。そこで本研究では、PD-1-K0-N12 に対して心筋炎誘発剤を用いることで、簡便かつ確実に心筋炎を発症する ICI 関連心筋炎の実験的発症モデルを作成する。本研究により ICI 関連心筋炎に対する新規治療薬の開発が加速することが期待できる。

3. 研究の方法

1. 動物モデルの作成

本研究では、PD-1-K0-N12 マウスを使用して ICI 関連心筋炎の実験的発症モデルを作成する。具体的な手順は以下の通りである。

動物の準備：

PD-1-K0-N12 マウスを生後 6-8 週齢で使用する。

心筋炎誘発剤の投与：

自己抗原であるミオシン、トロポニン I を心筋炎誘発剤として使用する。

3. サンプルの収集と解析

血液サンプルの収集：

実験終了後、各マウスから血液サンプルを採取し、血中のサイトカインレベルや抗体価を測定する。

組織サンプルの収集：

マウスを安楽死させ、心臓および他の主要臓器を摘出する。

組織はホルマリン固定後、パラフィン包埋し、組織学的解析、免疫組織化学染色、および遺伝子発現解析を行う。

4. 遺伝子発現解析

次世代シーケンサーによる解析：

心筋組織から RNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて遺伝子発現データを取得する。データを解析し、心筋炎関連遺伝子を抽出する。

文献解析 AI の利用：

文献解析 AI Amanogawa を用いて心筋炎関連遺伝子を検討し、炎症や線維化などの病態に関わる遺伝子を同定する。

5. 治療薬候補の探索

創薬ツールの利用：

米国 NIH が提供している創薬ツール L I N C S を用いて、同定した心筋炎関連遺伝子に基づいて新規治療薬候補を探索する。

副作用報告データベース解析：

WHO の有害事象自発報告データベース VigiBase を用いて、既存薬のビタミン D が抗がん剤誘発心毒性の報告頻度を低減させていることを確認する。

6. 候補薬の有効性検証

モデルマウスを用いた検証：

ICI 関連心筋炎のモデルマウスに候補薬を投与し、心筋における炎症や線維化に対する影響を評価する。

4. 研究成果

次世代シーケンサーにより解析した免疫チェックポイント誘発心筋炎の遺伝子発現データを用いて心筋炎関連遺伝子の抽出を行った。くわえて、文献解析 AI を用いて、心筋炎関連遺伝子の検討を実施し、炎症や線維化等の病態に関わる遺伝子を同定した。現在、同定した心筋炎関連遺伝子をもとに、米国 NIH が提供している創薬ツールを用いて新規治療薬候補を探索している。

また、治療薬探索後に実施予定である医療情報データベース解析と副作用報告データベース解析に関しても、それぞれ解析用のプラットフォームを構築することができた。

同定した心筋炎関連遺伝子をもとに、米国 NIH が提供している創薬ツールを用いて治療薬候補を抽出した。また、抽出された治療薬候補に関しては、大規模医療情報を用いて inverse signal を解析することで抗がん剤関連心毒性の頻度を減少させる薬剤を探索した。WHO が提供する、世界最大規模の有害事象自発報告データベース VigiBase を用いた解析より、既存薬のビタミン D が抗がん剤誘発心毒性の報告頻度を低減させていることが明らかとなった。この候補薬剤は、先行研究においてもいくつかの心血管疾患に対する治療効果が認められている。

さらに、免疫チェックポイント阻害剤関連心筋炎のモデルマウスを用いて、候補薬の有効性を検証している。研究代表者が開発した抗がん剤誘発心毒性モデルマウスに、候補薬剤を投与し、心筋における炎症や線維化に対する影響を評価した。

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 0件）

1. 著者名 Niimura Takahiro, Zamami Yoshito, Miyata Koji, Mikami Takahisa, Asada Mizuho, Fukushima Keijo, Yoshino Masaki, Mitsuboshi Satoru, Okada Naoto, Hamano Hirofumi, et al.,	4. 巻 63
2. 論文標題 Characterization of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myasthenia Gravis Using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 473 ~ 479
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcph.2187	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 Matsumoto Jun, Iwata Naohiro, Watari Shogo, Ushio Soichiro, Shiromizu Shoya, Takeda Tatsuki, Hamano Hirofumi, Kajizono Makoto, Araki Motoo, Nasu Yasutomo, Ariyoshi Noritaka, Zamami Yoshito	4. 巻 9
2. 論文標題 Adverse Events of Axitinib plus Pembrolizumab Versus Lenvatinib plus Pembrolizumab: A Pharmacovigilance Study in Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Urology Focus	6. 最初と最後の頁 141 ~ 144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.euf.2022.07.003	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 Nishiuchi Shiori, Yagi Kenta, Saito Hiroumi, Zamami Yoshito, Niimura Takahiro, Miyata Koji, Sakamoto Yoshika, Fukunaga Kimiko, Ishida Shunsuke, Hamano Hirofumi, Aizawa Fuka, Goda Mitsuhiro, Chuma Masayuki, Izawa-Ishizawa Yuki, Nawa Hideki, Yanagawa Hiroaki, Kanda Yasunari, Ishizawa Keisuke	4. 巻 928
2. 論文標題 Investigation of drugs for the prevention of doxorubicin-induced cardiac events using big data analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 175083 ~ 175083
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2022.175083	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 Niimura Takahiro, Miyata Koji, Hamano Hirofumi, Nounin Yuuki, Unten Hiroto, Yoshino Masaki, Mitsuboshi Satoru, Aizawa Fuka, Yagi Kenta, Koyama Toshihiro, Goda Mitsuhiro, Kanda Yasunari, Izawa-Ishizawa Yuki, Zamami Yoshito, Ishizawa Keisuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Cardiovascular Toxicities Associated with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Disproportionality Analysis of the WHO Pharmacovigilance Database (VigiBase)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Safety	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） 10.1007/s40264-023-01300-9	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 濱野裕章, 座間味義人, 内田和志, 宮田晃志, 三輪裕也, 仲村明人, 生田賢治, 合田光寛, 石澤啓介
2. 発表標題 がん免疫療法誘発心筋炎の解析に適したモデルマウスの開発
3. 学会等名 次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
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
---------	---------