

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01041

研究課題名 ドキソルピシン誘発心筋炎に対する予防薬の探索とその作用機序の解明

研究代表者

菅野 純史 (KAYANO, Masahumi)

徳島大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：本研究はドキソルピシン誘発心毒性に対する新規予防薬候補の探索を目的に行った。遺伝子発現データベースであるGEOおよびLINCS、さらに副作用自発報告データベース (FAERS) を用いたビッグデータ解析により、ドキソルピシン誘発心毒性の予防薬候補として免疫抑制剤シロリムス、胃腸薬モサプリドが抽出された。ドキソルピシン誘発心毒性モデルマウスを用いた解析から、シロリムス及びモサプリドはドキソルピシン誘発心毒性に対して有効である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドキソルピシン誘発心毒性の発現によって治療の変更や中止を余儀なくされるほか、患者の予後が不良(3年生存率は約50%)となることが知られている。しかし、現在までその予防法は確立しておらず、ドキソルピシン誘発心毒性の予防法、治療薬の開発は急務である。

本研究の結果、ビッグデータ解析により抽出された免疫抑制剤シロリムス、胃腸薬モサプリドがドキソルピシン誘発心毒性に対して有効である可能性が示唆された。薬物動態・製剤情報が熟知されており、安全性が高い既存承認薬の有効性を証明した本研究成果は、迅速に臨床応用できる可能性が高い点で、非常に有意義である。

研究分野：医療薬学

キーワード：ドキソルピシン 心毒性 医療ビッグデータ

1. 研究の目的

近年、がんの新たな治療法が開発されていることにより、がん患者の生命予後が改善しており、特に乳がんでは、90%以上の患者が診断後5年以上生存している。一方で、乳がん治療に広く用いられるドキソルビシンなどのアントラサイクリン系抗がん剤に関連した副作用として心毒性の発現が問題視されている。ドキソルビシン誘発心毒性の発現によって治療の変更や中止を余儀なくされるほか、患者の予後が不良(3年生存率は約50%)となることが知られている。しかし、現在までその予防法は確立しておらず、ドキソルビシン誘発心毒性の予防法、治療薬の開発は急務である。

本研究の目的は、ドキソルビシン誘発心毒性に対する新規予防薬の開発につながる基礎的知見を集積することである。

2. 研究成果

(1) 遺伝子発現データベースおよび大規模副作用データベースを用いた予防薬抽出
遺伝子発現データベースである GEO および LINCS を用いたインシリコ解析により、ドキソルビシンによる心毒性の関連分子群(Nrf2, HO-1, SOD など)の発現変動を抑制する既存承認薬剤を網羅的に探索した。LINCS 解析の結果、既存承認薬 5 薬剤が抽出された。

米国有害事象自発報告データベース(FAERS: FDA-Adverse Event Reporting System)には、FDA が収集している有害事象自発報告が収集されている。FAERS に含まれる 7,738,415 件 (2007 年 1 月 ~ 2017 年 3 月) の有害事象報告を用いて、LINCS 解析により抽出された医薬品のドキソルビシン誘発心毒性に対する影響を評価した。その結果、ドキソルビシン誘発心毒性の予防薬候補として免疫抑制薬であるシロリムス及び胃腸薬であるモサプリドが抽出された。

(2) ドキソルビシン誘発心毒性モデルマウスを用いた in vivo 薬効評価

C57BL/6 (オス、9 週齢) に 20 mg/kg のドキソルビシンを腹腔内投与して作製したドキソルビシン誘発心毒性モデルマウスを用いて、医療ビッグデータ解析によって抽出された予防薬候補であるシロリムス及びモサプリドを投与し、心臓の炎症の程度及び心筋細胞のアポトーシスを評価した。

その結果、シロリムス及びモサプリドはドキソルビシン誘発心毒性を有意に抑制することが明らかになった。

本研究結果から遺伝子発現データベースおよび有害事象自発報告データベースによって抽出されたシロリムス及びモサプリドがドキソルビシン誘発心毒性の予防薬候補になり得ることが示唆された。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 合田 光寛, 座間味 義人, 新村 貴博, 萱野 純史, 濱野 裕章, 岡田 直人, 相澤 風花, 八木 健太, 石澤有紀, 桐野 靖, 中村 敏己, 石澤 啓介
2. 発表標題 大規模医療情報データベースを活用した抗がん剤副作用予防のためのリバーストランスレショナルリサーチ
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------