

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09198

研究課題名(和文) 硫化水素代謝物チオ硫酸による心筋ミトコンドリア保護効果の検討

研究課題名(英文) Mitochondrial protection in cardiomyocytes by thiosulfate

研究代表者

徳田 賢太郎 (TOKUDA, Kentaro)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：10419567

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)：酸化ストレスによって心筋障害をきたすドキシソルビシン(DOX)誘導性心不全モデルにおいて、チオ硫酸が心筋保護効果を発揮するメカニズムの首座がミトコンドリア機能を維持することにあるという仮説を検証した。新規画像技術であるDynamic Nuclear Polarization(DNP)-MRIを用いて、心臓でのレドックス代謝の変化を可視化することに成功した。しかしながら、チオ硫酸による心筋保護作用がミトコンドリアを介して発揮されるという仮説を証明することはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

強力な抗がん剤として広く用いられているドキシソルビシンは、用量依存性に心筋障害を生じることが知られており、総投与量が制限されることから治療効果として限界がある。我々はこれまでにチオ硫酸ナトリウム投与によって、ドキシソルビシンによる心筋障害抑制効果が見られることを示しており、次の段階としてその作用メカニズムの作用点を証明しようとした。残念ながら当初掲げた仮説を証明することはできなかったが、別の作用点を探っていくことで、ドキシソルビシンを用いた抗がん剤治療を今後より効果的に行える可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Doxorubicin (DOX) induces cardiac toxicity predominantly due to reactive oxygen species (ROS)-mediated oxidative stress. Previously, we have shown that sodium thiosulfate attenuates DOX-induced cardiotoxicity by suppressing oxidative stress. Based on the findings, we would try to validate the hypothesis if sodium thiosulfate could protect hearts mainly by preserving mitochondrial function in cardiomyocytes. We applied a novel imaging assay Dynamic Nuclear Polarization(DNP)-MRI, which visualizes the redox status in hearts. DNP-MRI revealed that DOX decreased the reduction rates of redox probe in hearts compared to the control. However, it was not shown that sodium thiosulfate attenuated reducing mitochondrial dysfunction in the DOX-induced cardiac dysfunction model. Further research would be needed to solve the hypothesis.

研究分野：麻酔科学

キーワード：チオ硫酸 ドキシソルビシン ミトコンドリア 心筋障害

## 1. 研究当初の背景

アントラサイクリン系抗癌剤ドキソルビシン(DOX)は強力かつ広域の抗腫瘍スペクトラムを持つ有用な抗がん剤として広く用いられているが、その一方で用量依存性に生じる心毒性によって、DOX誘導性心筋症を発症する。DOX誘導性心筋症は、DOX投与によって生じる活性酸素種による酸化ストレスや、それに起因する心筋細胞内カルシウム代謝異常やアポトーシスによって生じると報告されてきたが(1,2)、その予防法・治療法に関してはいまだ満足の見解は得られていない。

硫化水素は、生体内で恒常的に産生されるガス状生理活性物質として知られる。種々の病態に対して硫化水素が保護的・治療的に作用することが近年報告されてきた。DOX誘導性心筋障害に対しても硫化水素が保護効果を発揮するという報告が相次いで行われた(3)。しかし残念ながら硫化水素は本質的には有毒ガスであるため、これを臨床応用するにはかなりの困難を伴うことが予想される。

チオ硫酸は、硫化水素が生体内の硫化水素分解酵素によって代謝される過程で生理的に生じる。酸化物質として作用することが知られており、生体における臓器・細胞保護効果が近年注目を集めている。申請者らはこれまでに、硫化水素の薬理学的作用の一部は、生体内で硫化水素が代謝されて生じたチオ硫酸を介して発揮され、そのナトリウム塩であるチオ硫酸ナトリウムの投与によってエンドトキシン誘導性全身性炎症反応モデルマウスの予後を改善することを世界で初めて報告した(4)。またDOX誘導性心不全マウスにおいては、チオ硫酸ナトリウムの投与が心機能障害を抑制すること、チオ硫酸ナトリウムがミトコンドリアに対して保護的に作用することを示唆する結果を得た。

## 2. 研究の目的

以上の背景をもとに、DOX誘導性心不全モデルでの心筋障害をきたす作用基点として、心筋細胞に豊富に存在するミトコンドリアがその一つとして推定される。そのため、酸化ストレスに対してミトコンドリアを保護するような薬剤の発見および保護作用を発揮する機序を見出すことは、その投与を受けている担癌患者の心機能を維持し、ひいては生命予後を改善させるために重要な課題である。したがって本研究はDOX誘導性心筋障害に対してチオ硫酸がミトコンドリアを介した心筋保護効果を発揮するという仮説を立て、その作用メカニズムを解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

本研究ではDOX誘導性心不全モデルマウスおよび培養心筋細胞を用い、以下を検討する。

・DOXが心筋細胞のミトコンドリア機能に及ぼす影響を検討DOXを投与したマウスの心筋細胞および培養心筋細胞(ラット心筋由来H9c2細胞)において、ミトコンドリア機能がどのように変化するか。

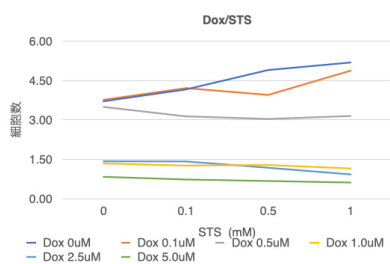
・心筋細胞内チオ硫酸レベルの変化が、DOXによって障害された心筋細胞のミトコンドリア機能に与える効果。DOXに加えてチオ硫酸ナトリウムを投与したマウスの心筋細胞および培養心筋細胞(ラット心筋由来H9c2細胞)において、ミトコンドリア機能がどのように保護されるか評価

特にDNP-MRIを用いたin vivo解析は開発されて間もない技術である。生体・臓器レベルでのレドックス状態を可視化し、ミトコンドリア機能をライブイメージングすることが可能な技術として注目されている(6,7)。心臓に焦点を当てて解析を行った報告はまだわずかであり、またDOX誘導性心筋障害におけるミトコンドリア機能障害を評価した報告はまだない。安定した結果を得るためには撮像条件から検討する必要があるが、この解析法によって新たな知見が得られることが期待される。

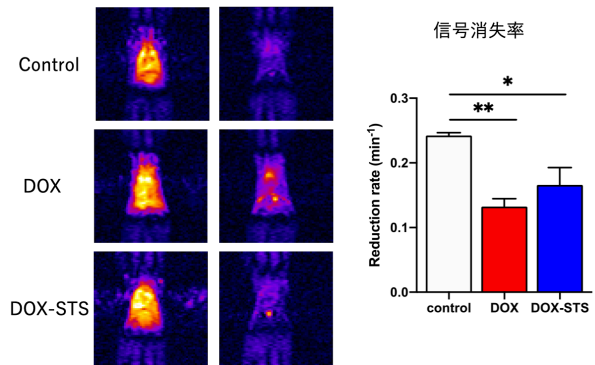
## 4. 研究成果

・DOX/STS処理を施したラット培養心筋細胞H9c2におけるviabilityの評価：DOX暴露により心筋細胞障害が生じるが、STS処理によって細胞のviabilityは改善しなかった。(図1)

・DNP-MRIを用いた心臓レドックス代謝の評価：DOX投与マウスではレドックスプローブ消失率の低下がみられたが、STS投与による消失率の低下軽減作用は有意なものではなかった。(図2)



(図1)



(図2)

・培養心筋細胞H9c2細胞においても、ドキソルビシン処理によりミトコンドリア代謝機能は低下したが、チオ硫酸ナトリウムを追加しても代謝機能の改善は得られなかった。

本課題における検討では、抗癌剤ドキソルビシンによる心筋障害およびそれに対するチオ硫酸ナトリウムの心筋保護効果に関して、そのメカニズムの首座がミトコンドリア機能障害の軽減にあることを示すことはできなかった。

- (1) Wallace KB. Pharmacol Toxicol. 2003;93:105
- (2) Yen HC, et al. J Clin Invest. 1995;98:1253
- (3) Du S, et al. Front Pharmacol 2018;9:32
- (4) Tokuda K, et al. Antioxid Redox Signal. 2012;17:11
- (5) Brook PR, et al. N Engl J Med 2018;378:2376
- (6) Hyodo F, et al. Yakugaku Zasshi 2015;135:725
- (7) Kawano T, et al. Sci Rep 2016;6:32604

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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	赤星 朋比古  (AKAHOSHI TOMOHIKO)  (20336019)	九州大学・医学研究院・准教授    (17102)	

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