

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：16101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20720

研究課題名（和文）医療ビッグデータおよびオミクスデータを活用した薬剤性心筋炎に対する治療法の開発

研究課題名（英文）Development of novel drug for drug-induced myocarditis using medical big data and omics data

研究代表者

新村 貴博（NIIMURA, Takahiro）

徳島大学・病院・特任助教

研究者番号：50910014

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：ICI関連心筋炎モデルマウスの心筋サンプルにおける遺伝子発現データを解析することで、ICI関連心筋炎において有意に発現変動している遺伝子を複数同定した。同定した遺伝子をもとにしたオミクスデータベース解析により、ICI関連心筋炎に対する治療薬候補を複数抽出した。その中で、安全性が高く、がん患者においても一般的に用いられる代謝性疾患治療薬を候補として、in vivoでの有効性評価をおこなった。ICI関連心筋炎モデルマウスを用いた検討で、候補薬は、心筋における炎症細胞浸潤を有意に改善していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ICI関連心筋炎は、免疫チェックポイント阻害剤による致命的な有害事象のひとつで、発症後の致死率は50%にも上る。免疫チェックポイント阻害剤の適応がん種は、年々拡大しており、今後も免疫チェックポイント阻害剤の投与を受ける患者数は、増加することが予想される。ICI関連心筋炎に対する有効性の高い治療薬が開発されることで、安全な免疫療法の実現に寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：By analyzing gene expression data in myocardial samples from mouse models of ICI-associated myocarditis, we identified several genes which expression was significantly altered in ICI-associated myocarditis. Based on the identified genes, we extracted several therapeutic candidates for ICI-related myocarditis by omics database analysis. Using mouse models of ICI-associated myocarditis, we found that the candidate drugs significantly attenuated inflammatory cell infiltration in the myocardium.

研究分野：医療系薬学

キーワード：心筋炎 医療ビッグデータ

## 1. 研究開始当初の背景

がん治療法の進歩により年々増加しているがんサバイバーの死因として、抗がん剤関連心血管毒性が10%以上を占めていることが報告されている。厚生労働省等が策定する「がん研究10か年戦略」においても「充実したがんサバイバーシップを実現する社会の構築」が課題とされており、がん患者の包括的な健康増進には、抗がん剤関連心血管毒性の克服が重要である。

がん免疫療法のキードラッグである免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor: ICI) により誘発される心筋炎の致死率は42%と、各種抗がん剤による心血管毒性の中で最も高い。ICI 関連心筋炎の治療薬の開発が急務であるものの、ICI 関連心筋炎の発症頻度は1%程度と低いと、発症メカニズムの分子的理解は遅れている。さらに、ICI 関連心筋炎は、多数の遺伝子が関与した複雑な病態であるため、従来行われてきた、既知の病態関連分子のみを標的としたスクリーニングでは、有効な治療薬の開発は困難である。そのため、ICI 関連心筋炎に対する治療薬の開発において、症例数の確保と多数の病態関連分子に作用する薬剤の探索が求められている。

これまでに申請者は医療ビッグデータおよびオミクスデータを用いることで、心筋虚血や大動脈解離といった発症頻度が低く、複雑な病態に対する新規治療薬を見出してきた。ICI 関連心筋炎に対しても、これらのデータソースを活用することで臨床応用の可能性が高い治療薬を探索することが可能になると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、オミクスデータを活用した創薬手法により、ICI 関連心筋炎に対する既存薬の有効性およびその作用機序を解明し、迅速に安全性の高い治療薬を開発することを目的として、検討をおこなった。

## 3. 研究の方法

### (1) オミクスデータを用いた心筋炎関連遺伝子の解明

ICI 関連心筋炎患者の遺伝子発現データを解析することで、ICI 関連心筋炎の病態に関連した遺伝子発現変動を探索した。

### (2) 医療ビッグデータを用いた候補薬の探索

WHO が提供する有害事象自発報告データベースを逆シグナル解析し、既存薬の中から、ICI 関連心筋炎の報告頻度を低下させる医薬品を治療薬候補として抽出した。

### (3) 心筋炎モデルマウスによる有効性の検証および抗腫瘍効果への影響の評価

(2)のオミクスデータを用いた解析から見出された候補薬を、ICI 関連心筋炎の実験モデルである PD-1 ノックアウトマウスに投与し、心筋の炎症細胞浸潤を評価した。

## 4. 研究成果

### (1) オミクスデータを用いた心筋炎関連遺伝子の解明

Tnfrsf13 をはじめとした複数の炎症関連遺伝子やアポトーシス関連遺伝子が、ICI 関連心筋炎において発現変動していることが明らかとなった。

### (2) 医療ビッグデータを用いた候補薬の探索

逆シグナル解析の結果、複数の薬剤が、ICI 関連心筋炎の新規治療薬候補として見出された。その中で、肝機能・腎機能障害患者に対しても、安全に使用可能である代謝性疾患治療薬を候補薬として選択した。

また、QIAGEN IPA を用いたパスウェイ解析の結果、候補薬が心筋炎に関連したオートファジー経路等に作用している可能性が示唆された。

### (3) 心筋炎モデルマウスによる有効性の検証

心筋炎モデルマウスにおける心筋の炎症細胞浸潤面積は21.3%であったのに対し、候補薬を投与したマウスにおいては4.8%と、候補薬を投与することで心筋の炎症が有意に抑制されていることが明らかとなった(図1)。

以上の検討より、代謝性疾患治療薬である既承認薬が、ICI関連心筋炎の新規治療薬候補として有用である可能性が示された。

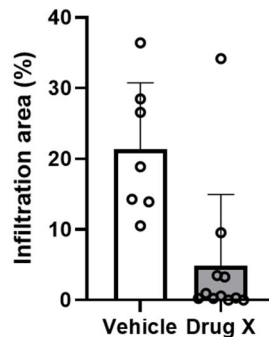


図1. HE染色における炎症浸潤面積

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 新村 貴博, 運天 拓人, 濱野 裕章, 内田 和志, 友近 七海, 宮田 晃志, 合田 光寛, 八木 健太, 相澤 風花, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いた免疫チェックポイント阻害剤関連心筋炎の病態モデル開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新村 貴博, 運天 拓人, 濱野 裕章, 内田 和志, 宮田 晃志, 合田 光寛, 八木 健太, 相澤 風花, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 PD-1ノックアウトマウスを用いた免疫チェックポイント阻害剤関連心筋炎の新規病態モデル開発
3. 学会等名 第32回日本循環薬理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takahiro Niimura, Hiroto Unten, Hirofumi Hamano, Kazushi Utida, Nanami Tomotika, Koji Miyata, Mitsuhiro Goda, Kenta Yagi, Fuka Aizawa, Yuki Izawa-Ishizawa, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Development of a novel mouse model of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 / 第43回日本臨床薬理学術総会
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
---------	---------