

令和 2 年 9 月 17 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10962

研究課題名(和文) 薬剤性心筋障害に対して、硫化水素代謝物チオ硫酸は心筋保護効果を発揮するか？

研究課題名(英文) Sodium thiosulfate exerts cardioprotective effects against doxorubicin-induced cardiomyopathy

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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、酸化ストレスおよびアポトーシスによって用量依存性に心筋障害を発症するドキソルビシン(DOX)誘導性心不全モデルを用いて、チオ硫酸が心筋保護効果を発揮するのか、その作用メカニズムを生体及び分子レベルで解明することを目標とした。以下の事項を明らかにすることができた。DOX誘導性心不全モデルに対して、チオ硫酸ナトリウムの投与によって、マウスの心筋障害・心機能低下を抑制し、生存率を改善した。その機序として酸化ストレスの抑制および心筋細胞におけるアポトーシスの抑制が示唆された。

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。今回の研究では、マウスにドキソルビシンを投与することで心筋障害を発症させ、それに対してチオ硫酸ナトリウム投与によって心筋障害抑制効果が見られ、マウスの生存率が改善することを示した。その機序として、ドキソルビシンによって心筋に生じる酸化ストレスおよびアポトーシスが、チオ硫酸ナトリウムの投与によって抑制されることであることが示唆された。また同内容を学術誌で発表した。

研究成果の概要(英文)：Doxorubicin (DOX) induces dose-dependent cardiac toxicity predominantly due to reactive oxygen species (ROS)-mediated oxidative stress and subsequent apoptosis of cardiomyocytes. Thiosulfate is reported to show antioxidant and anti-apoptotic effects. However, its cardioprotective effects on DOX-induced cardiomyopathy are unknown. Here, we showed that administration of sodium thiosulfate in DOX-induced cardiac failure model in mice attenuated cardiac injuries and cardiac dysfunction and improved survival rate. It was suggested that the mechanisms underlying the cardio protective effects of sodium thiosulfate against DOX-induced cardiac dysfunction by suppressing oxidative stress and apoptosis. Our observations indicate the therapeutic potential of STS in protecting against DOX-induced cardiomyopathy.

研究分野：麻酔科学

キーワード：チオ硫酸 薬剤性心筋障害 心筋保護

1. 研究開始当初の背景

臨床麻酔において担癌患者が周術期管理の対象となることは多いが、一部の担癌患者では術前の抗癌剤治療によって薬剤性心筋症を発症し、心不全を生じる。アントラサイクリン系抗癌剤である 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癌剤であるが、その一方で蓄積性心毒性が問題となるため、その投与を受けた患者の周術期管理には細心の注意を要する。DOX 誘導性心筋障害の発生機序としては、DOX によって活性酸素種が生成され過剰な酸化ストレスを生じること、またそれに伴う心筋細胞内カルシウム動態異常やアポトーシスの関与が報告されている。DOX による心筋障害を抑制することは、その投与を受けている担癌患者の心機能を維持する上で重要な課題である。

硫化水素は、哺乳類の細胞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。近年、種々の病態において硫化水素の細胞保護効果が明らかになってきたが、その作用機序として、抗酸化作用やアポトーシス抑制作用が報告されている。DOX 誘導性心不全モデルラットにおいても、硫化水素が酸化ストレスを軽減することで心保護作用を発揮したとする報告がみられる。また培養心筋細胞を用いた DOX 誘導性心毒性モデルにおいても、硫化水素が p38 MAPK 経路の抑制あるいは小胞体ストレス抑制によって心筋細胞保護的に作用するとする報告がある。その一方で、硫化水素は本質的には毒ガスであるため、臨床応用するには解決すべき課題も多い。

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。チオ硫酸は、硫化水素とともに細胞内のレドックス制御に深くかかわっていると考えられている。そのナトリウム塩であるチオ硫酸ナトリウムはシアン中毒の解毒薬として日本でも臨床使用されており、非常に安全域の広い薬剤であることが知られている。申請者らはこれまでに、硫化水素の薬理学的作用の一部が、生体内で硫化水素が代謝されて生じたチオ硫酸によって発揮されることを世界に先駆けて報告した。また肝不全モデルマウスにおいてチオ硫酸ナトリウムの投与が転写因子 Nrf2 経路を増強して抗酸化作用を発揮すること、およびアポトーシス抑制因子 Bcl-2 を介してアポトーシス抑制作用を発揮することによって、肝保護的に作用することを報告した。しかし、酸化ストレスやアポトーシスがその病因の中心となる DOX 誘導性心筋障害において、チオ硫酸が心筋細胞に対して何らかの細胞保護作用を発揮するのかということはまだ明らかにされていない。

2. 研究の目的

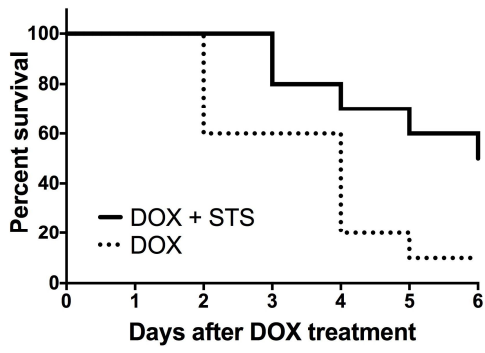
以上のような背景を基に、本研究では DOX 誘導性心筋障害に対してチオ硫酸が心筋保護作用を発揮するという仮説を立て、その作用メカニズムを生体及び分子レベルで解明することを目的とする。

3. 研究の方法

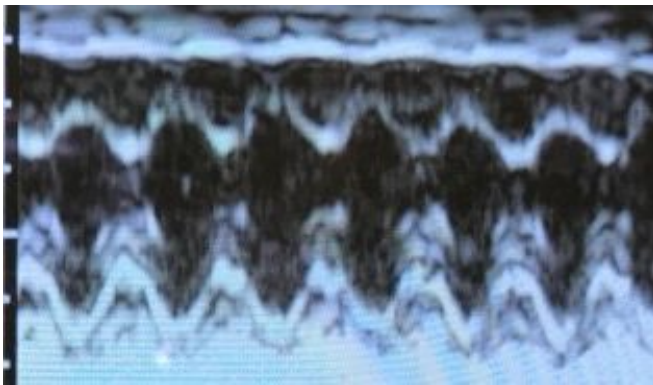
- (1) DOX 誘導性心筋障害が心機能・生存率に与える影響が、チオ硫酸ナトリウム投与によってどのように変化するか、検討する。
- (2) DOX 誘導性心筋障害が、心筋にどの程度の酸化ストレス及びそれに伴う障害を生じるのか、そしてチオ硫酸ナトリウムによって酸化ストレスがどの程度軽減されるのか、検討する。
- (3) DOX 誘導性心筋障害で生じる、心筋細胞でのアポトーシス誘導が、チオ硫酸ナトリウム投与によって抑制されるのか、またその関与するシグナル経路について検討する。

4. 研究成果 (現時点で公表を見合わせる必要があるため、公表可能な範囲で記載)

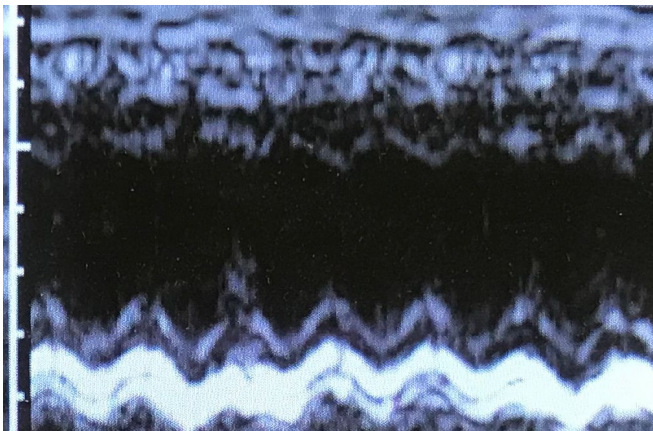
- (1) マウスにおける DOX 誘導性心筋障害モデルにおいて、チオ硫酸ナトリウム投与によってマウスの生存率が改善した。(図 1)
- (2) マウスにおける DOX 誘導性心筋障害モデルにおいて、DOX 投与によってマウスの心機能および心筋障害が悪化した。チオ硫酸ナトリウム投与によって悪化を抑制することができた。(図 2)
- (3) マウスにおける DOX 誘導性心筋障害モデルにおいて、その作用機序として酸化ストレスの関与を明らかにすることができた。またチオ硫酸ナトリウム投与によって活性酸素種除去酵素の活性上昇が生じ、酸化ストレスの軽減作用がはかれることを示した。(図 3)
- (4) マウスにおける DOX 誘導性心筋障害モデルにおいて、その作用機序としてアポトーシスの関与を明らかにすることができた。チオ硫酸ナトリウム投与によって向アポトーシス関連シグナルを抑制し、抗アポトーシス関連シグナルを抑制することができ、心筋細胞におけるアポトーシス誘導を抑制することができることを示した。(図 4)



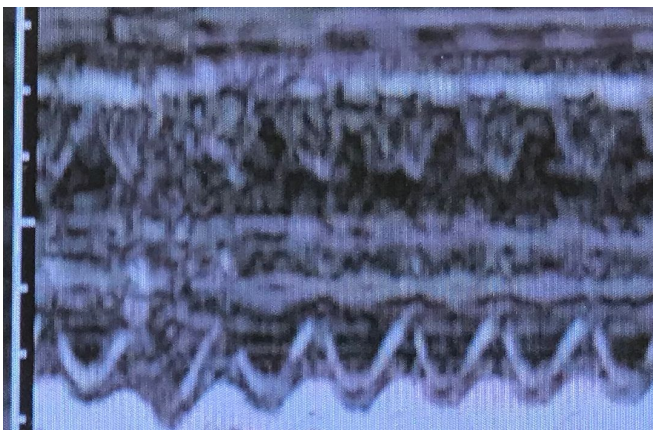
(図 1) チオ硫酸ナトリウム投与による DOX 投与マウスの生存率改善効果



コントロール

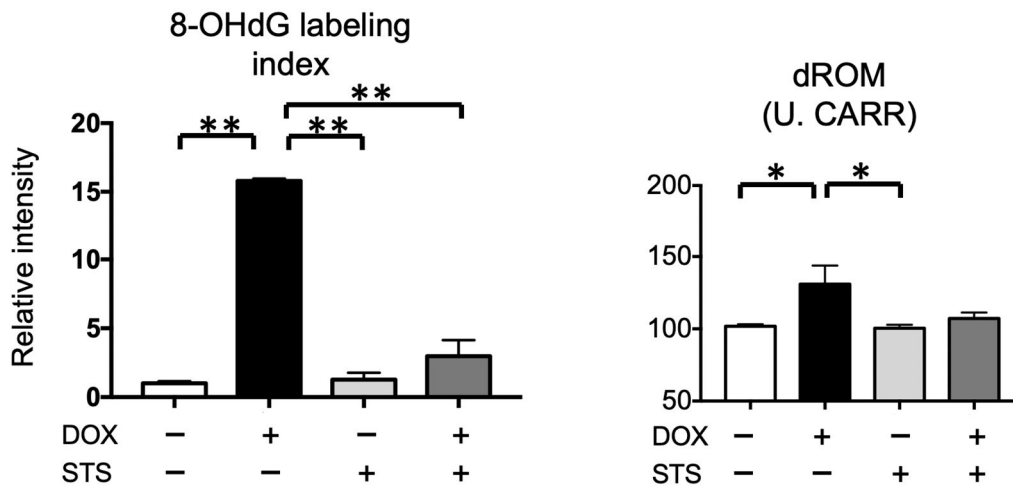
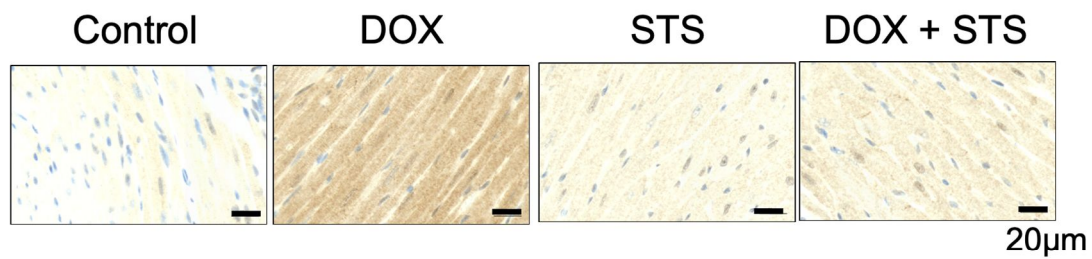


DOX

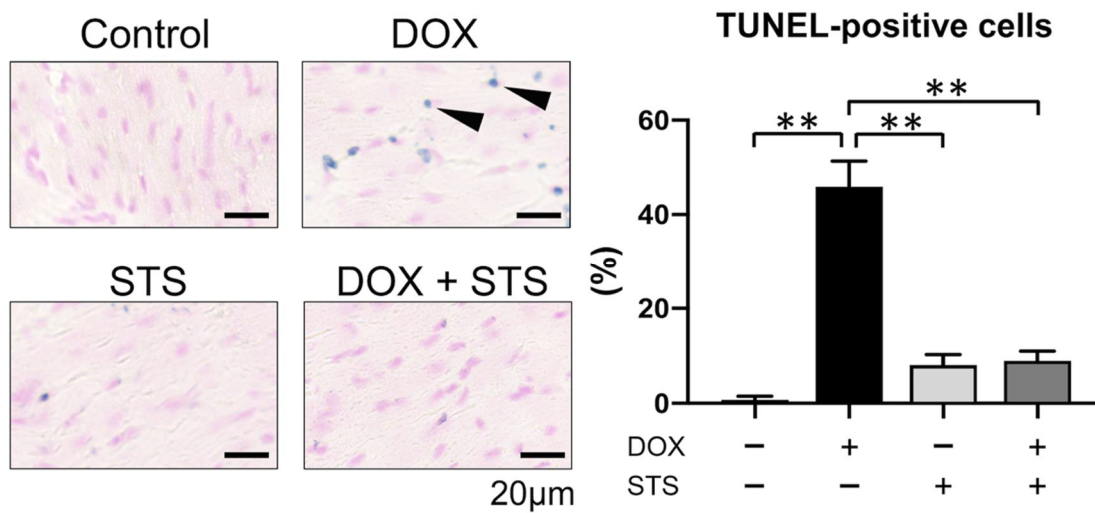


DOX+チオ硫酸ナトリウム

(図 2) チオ硫酸ナトリウム投与によるマウス心機能改善効果



(図 3) チオ硫酸ナトリウム投与による酸化ストレス抑制作用



(図 4) チオ硫酸ナトリウム投与によるマウス心筋細胞でのアポトーシス抑制作用

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2件)

Yukie Mizuta, Kentaro Tokuda, Jie Guo, Shuo Zhang, Sayoko Narahara, Takahito Kawano, Masaharu Murata, Ken Yamaura, Sumio Hoka, Makoto Hashizume, Tomohiko Akahoshi: Sodium thiosulfate prevents doxorubicin-induced DNA damage and apoptosis in cardiomyocytes in mice. Life Sciences. 2020;257;118074. (査読あり)

Yukie Mizuta, Kentaro Tokuda, Jie Guo, Tomohiko Akahoshi, Masaharu Murata: SODIUM THIOSULFATE REDUCES DOXORUBICIN-INDUCED CARDIAC FAILURE IN A MURINE MODEL. Critical Care Medicine. 2019; 47 supplement; 1-98. (学会抄録、査読あり)

〔学会発表〕(計 1件)

Yukie Mizuta, Kentaro Tokuda, Jie Guo, Tomohiko Akahoshi, Masaharu Murata: SODIUM THIOSULFATE REDUCES DOXORUBICIN-INDUCED CARDIAC FAILURE IN A MURINE MODEL. 48th Critical Care Congress 2019, Feb 17-20, 2019. San Diego, USA

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：白水 和宏

ローマ字氏名：Kazuhiro Shirozu

所属研究機関名：九州大学

部局名：大学病院

職名：助教

研究者番号(8桁): 30568960

研究分担者氏名：早水 憲吾

ローマ字氏名：Kengo Hayamizu

所属研究機関名：九州大学

部局名：大学病院

職名：助教

研究者番号(8桁): 70444833

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。