

令和 6 年 4 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08046

研究課題名（和文）アドリアマイシン心筋症における免疫老化の果たす役割の解明と早期検出法の開発

研究課題名（英文）Development of early detection method for adriamycin-induced cardiomyopathy based on the immunosenescence

研究代表者

石森 直樹（Ishimori, Naoki）

北海道大学・医学研究院・特任准教授

研究者番号：70399848

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：近年わが国では急速に高齢化が進行し、国民の2人に1人は生涯がん罹患するとされる。古典的ながん治療薬の中には、アントラサイクリン系薬剤など心毒性を呈するものがあり、高用量投与された場合に難治性心不全をきたし、死に至ることがまれに起こる。我々はこの薬剤性心筋障害の発症メカニズムにおいて、慢性炎症が関与することを明らかにした。

近年は分子標的薬など新薬の登場によって、がん治療の成績は格段に向上し、心毒性など重篤な副作用を呈するがん治療薬の使用頻度も激減している。ただし、古典的な薬剤性心筋障害の発症メカニズムに関する我々の知見は、新たな心不全治療ターゲットにつながる可能性があり重要であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アントラサイクリン系抗がん剤は、リンパ腫・乳がんに対する基本的治療薬であったが、用量依存的に心筋障害を合併するため、副作用が軽微な分子標的薬などを用いる治療プロトコルに移行しつつある。我々の薬剤性心筋障害モデルを用いた基礎研究の知見で、慢性炎症を制御することで心筋障害を軽減するという、心不全の新たな治療の可能性が示唆された。我々は免疫調節細胞であるナチュラルキラーT細胞を活性化する糖脂質-ガラクトシルセラミドの薬剤性心筋障害に対する抑制効果に関する用途特許を取得した。これらの一連の研究成果は、心不全に対する新たな治療薬の開発につながる可能性があり、学術的にも社会的にも大きな意義がある。

研究成果の概要（英文）：Rapid aging has been progressing in our country, with one in two citizens expected to develop cancer in their lifetime. Among classical cancer treatment drugs, some exhibit cardiotoxicity, such as anthracycline-based agents, which can lead to refractory heart failure and occasionally death when administered in high doses. We have elucidated that chronic inflammation is involved in the development mechanism of drug-induced cardiomyopathy.

In recent years, the introduction of new drugs such as molecular targeted drugs has significantly improved the outcome of cancer treatment, leading to a sharp decrease in the frequency of use of cancer treatment drugs with serious side effects such as cardiotoxicity. However, our understanding of the pathogenesis of classical drug-induced cardiomyopathy may be crucial as it could lead to novel therapeutic targets for heart failure treatment.

研究分野：循環器内科学

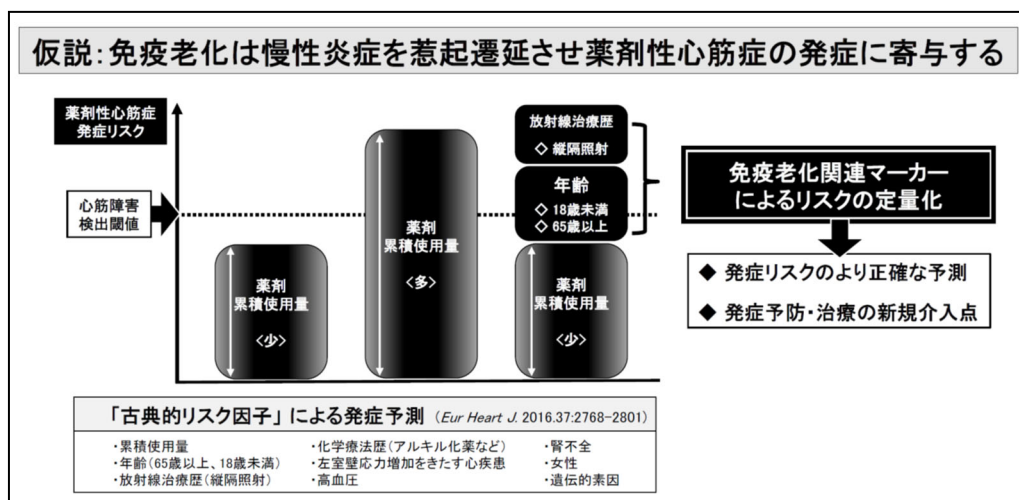
キーワード：心不全 慢性炎症 薬剤性心筋障害

1. 研究開始当初の背景

がん診療の進歩でがん患者の予後は著しく改善したが、再発がん患者の死因第2位は「心血管死」であり、心血管病の制御はきわめて重要な課題である。アドリマイシンをはじめとするアントラサイクリン系抗がん剤は標準的化学療法薬として位置づけられるが、用量依存的に重篤な心筋障害を引き起こす。

過去の疫学研究の結果、累積使用量のほか年齢や放射線治療歴など、心筋障害合併リスク因子は明らかにされているが、治療から年余を経て突然心不全を発症する例も存在し、現時点で確立した予防・治療法も存在せず、アドリマイシン心筋症の病態解明は喫緊の課題である。近年、加齢関連疾患の病態形成においていわゆる老化関連 T 細胞が出現する「免疫老化」の寄与が注目されている。

我々はアドリマイシン心筋症の発症・進展において「免疫老化」を基盤として慢性炎症が遷延し、心筋症発症に寄与するとの仮説を立てた。本研究の遂行によって、アドリマイシン心筋症発症リスクのより正確な予測が可能となるばかりでなく、慢性炎症の制御という新たなコンセプトに基づくアドリマイシン心筋症の予防・治療法の開発に貢献することが期待される。



2. 研究の目的

本研究は、アドリマイシン心筋症発症において免疫老化が果たす役割を解明し、心筋症発症リスクの正確な予測と早期検出法の開発につなげることを目的とするものである。本研究の特色・独創的な点は、アドリマイシン心筋症発症の修飾因子として免疫老化を背景とした慢性炎症に着目した点であり、我々独自の独創的・先駆的な視点に基づくものである。

3. 研究の方法

本研究では、標準的化学療法薬としてアドリマイシンを用いたレジメで治療を予定された患者を対象にレジストリを構築し、治療開始前・終了直後・終了3ヶ月後における「潜在的な心筋障害」の有無を血清学的および心エコー図法を用いて評価するとともに、フローサイトメトリー法による免疫老化関連マーカーや末梢血中炎症性サイトカインを定量評価し、アドリマイシン心筋症の発症・進展における免疫老化や慢性炎症の関与について解析することを計画した。

4. 研究成果

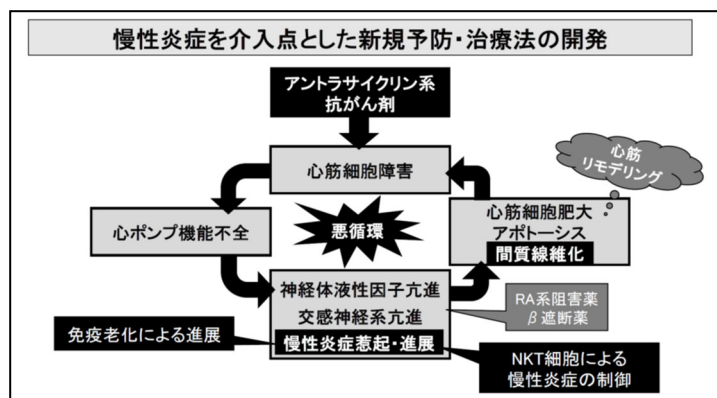
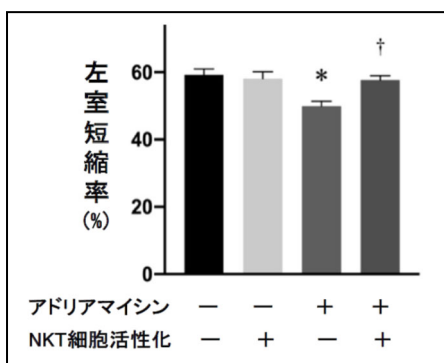
当院において、非ホジキンリンパ腫と診断され化学療法（CHOP 療法：リツキシマブ併用例を含む）開始前に心エコーが予定された患者を対象に下記の患者情報を収集するため、レジストリ構築にかかる準備を進めた。

- ✓ 患者情報（性別、生年月日、高血圧や心疾患など合併症の詳細、放射線治療歴）
- ✓ 薬剤使用歴（投与薬剤名/量/時期/累積使用量、併用薬剤、過去投与薬剤も含む）
- ✓ 採血検査所見（RBC、WBC、腎機能、肝機能、電解質、血漿 BNP、トロポニン）
- ✓ 心機能解析（心エコー：左室拡張末期径、左室駆出率、左室心筋重量係数、GLS）

上述のごとく非ホジキンリンパ腫の標準的な初期治療は、現在でもアドリアマイシンを用いた CHOP 療法であるが、近年は治療効果が高く、心筋障害発現リスクの低い新たな分子標的薬(例: イブルチニブなどの EZH2 阻害剤) や CAR-T 療法など免疫細胞療法が登場し、わが国においても初期治療抵抗例に対する二次治療として保険適用となった。これら最近のリンパ腫に対する治療戦略の劇的な変化で、アドリアマイシン累積使用量は著しく減少するようになり、臨床現場でアドリアマイシン心筋症が問題となりうる場面は急激に減少している。このような状況から、当初計画にもとづいたレジストリ構築や患者データ解析などの臨床的意義は当初の段階にくらべて著しく低下するようになり、当初計画を遂行することは困難な状況であると判断した。

なお、先行研究として我々が薬剤性心筋障害モデルを用いて行った基礎的研究の知見 (*Eur J Prev Cardiol.*2020, 27, 2358-2361、下図) から、慢性炎症を制御することで心筋障害を軽減するという「心不全の新たな治療」の可能性が示唆されている。我々はこれらの研究データの解析を進め、免疫調節細胞であるナチュラルキラーT 細胞を活性化する糖脂質 α -ガラクトシルセラミドの薬剤性心筋障害に対する抑制効果に関する用途特許を今回申請・取得した。これらの我々の一連の研究成果は、今後、心不全に対する新たな治療薬の開発につながる可能性があり、学術的にも社会的にも大きな意義があると考えられる。

Eur J Prev Cardiol. Fig. 1 (一部改変)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Saito Akimichi, Ishimori Naoki, Tokuhara Satoshi, Homma Tsuneaki, Nishikawa Mikito, Iwabuchi Kazuya, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Activation of Invariant Natural Killer T Cells by α -Galactosylceramide Attenuates the Development of Angiotensin II-Mediated Abdominal Aortic Aneurysm in Obese ob/ob Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 659418 ~ 659418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2021.659418	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ohmura Yoshinori, Ishimori Naoki, Saito Akimichi, Yokota Takashi, Horii Shunpei, Tokuhara Satoshi, Iwabuchi Kazuya, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Natural Killer T Cells Are Involved in Atherosclerotic Plaque Instability in Apolipoprotein-E Knockout Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12451 ~ 12451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222212451	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shirakawa Ryosuke, Nakajima Takayuki, Yoshimura Aya, Kawahara Yukako, Orito Chieko, Yamane Miwako, Handa Haruka, Takada Shingo, Furihata Takaaki, Fukushima Arata, Ishimori Naoki, Nakagawa Masao, Yokota Isao, Sabe Hisataka, Hashino Satoshi, Kinugawa Shintaro, Yokota Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Enhanced mitochondrial oxidative metabolism in peripheral blood mononuclear cells is associated with fatty liver in obese young adults	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5203 ~ 5203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-32549-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yokota Takashi, Fukushima Arata, Tsuchihashi-Makaya Miyuki, Abe Takahiro, Takada Shingo, Furihata Takaaki, Ishimori Naoki, Fujino Takeo, Kinugawa Shintaro, Ohta Masayuki, Kakinoki Shigeo, Yokota Isao, Endoh Akira, Yoshino Masanori, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 4
2. 論文標題 The AppCare-HF randomized clinical trial: a feasibility study of a novel self-care support mobile app for individuals with chronic heart failure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Digital Health	6. 最初と最後の頁 325 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjdh/ztd032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwabuchi Kazuya, Satoh Masashi, Yoshino Kazuhisa, Ishimori Naoki	4. 巻 -
2. 論文標題 Recent advances regarding the potential roles of invariant natural killer T cells in cardiovascular diseases with immunological and inflammatory backgrounds	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Immunology	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) 10.1093/intimm/dxae019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 PHARMACEUTICAL CONTAINING DENDRITIC CELLS, AND METHOD FOR PRODUCING SAME.	発明者 Naoki Ishimori et al.	権利者 Hokkaido University
産業財産権の種類、番号 特許、3111945	取得年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 PHARMACEUTICAL CONTAINING DENDRITIC CELLS, AND METHOD FOR PRODUCING SAME.	発明者 Naoki Ishimori et al.	権利者 Hokkaido University
産業財産権の種類、番号 特許、10-2376846	取得年 2022年	国内・外国の別 外国

〔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	横田 卓 (Yokota Takashi) (90374321)	北海道大学・大学病院・特任講師 (10101)	
研究分担者	加畑 馨 (Kahata Kaoru) (00399867)	北海道大学・大学病院・講師 (10101)	

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
---------	---------