

論 文 内 容 要 旨

題目 Investigation of drugs for the prevention of doxorubicin-induced cardiac events using big data analysis

(ビッグデータ解析を用いたドキソルビシン誘導心イベントに対する予防薬の探索)

著者 Shiori Nishiuchi, Kenta Yagi, Hiroumi Saito, Yoshito Zamami, Takahiro Niimura, Koji Miyata, Yoshika Sakamoto, Kimiko Fukunaga, Shunsuke Ishida, Hirofumi Hamano, Fuka Aizawa, Mitsuhiro Goda, Masayuki Chuma, Yuki Izawa-Ishizawa, Hideki Nawa, Hiroaki Yanagawa, Yasunari Kanda, Keisuke Ishizawa
2022年8月5日発行 European Journal of Pharmacology
第928巻175083に発表済み
DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175083

内容要旨

アントラサイクリン系の抗腫瘍薬であるドキソルビシンは、腫瘍細胞の DNA 塩基対に挿入され、DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼおよびトポイソメラーゼ II 反応を阻害し、DNA および RNA の生合成を抑制することによってその効果を発揮する。乳がん、子宮体がん、小児悪性固形腫瘍および悪性リンパ腫など様々な固形がんに対して適応があり、多くのレジメンにキードラッグとして組み込まれている。ドキソルビシンは強力な抗腫瘍効果を示すが、臨床ではしばしばその副作用である心毒性の発現が問題となっており、患者が治療を継続できなくなる場合もある。ドキソルビシンによる急性心筋障害は用量と相関がなく、ドキソルビシン投与後数日以内に起こり、心筋炎や心室機能低下をもたらすと報告されている。ドキソルビシン誘発性心筋障害のメカニズムは、フリーラジカル生成による酸化ストレス、フェロトーシス、心筋細胞のミトコンドリア損傷によるアポトーシス、トポイソメラーゼ II 阻害による DNA 損傷と関連していることが報告されている。ドキソルビシン誘発性心筋障害は、生命予後を著しく悪化させることが報告されているが、現在までに有効な対策は確立されておらず、予防薬の開発が喫緊の課題である。

そこで、本研究では、大規模医療情報データベースを用いたドラッグリポジショニング研究によってドキソルビシン誘発心筋障害に対する予防薬を探索し

様式(8)

た。はじめに、遺伝子発現データベース Gene Expression Omnibus より得られたマイクロアレイデータの解析を行い、ドキソルビシン投与後の心筋組織における発現変動遺伝子を抽出した。次に、米国国立衛生研究所が提供する創薬ツールである Library of Integrated Network-based Cellular Signatures (LINCS) を用いて、ドキソルビシンによる遺伝子発現変動を相殺する既存承認薬を探索した。さらに、世界最大の有害事象自発報告データベースである Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) を解析し、LINCS 解析によって抽出した薬剤がドキソルビシン誘発心不全の報告数に及ぼす影響を検討した。FAERS 解析においても有効性が示唆された薬剤に関して、C57BL/6 雄性マウスを用いてドキソルビシン誘発心筋炎モデルを作製し、心筋組織の炎症サイトカイン、アポトーシス関連因子および線維化マーカーの mRNA 発現変化を評価した。マイクロアレイデータ解析より見出された発現変動遺伝子を用いて、LINCS 解析を行った結果、既存承認薬 6 剤が予防薬候補として抽出された。FAERS 解析によりドキソルビシン誘発心不全の報告オッズ比が減少する傾向が認められたモサプリド、シロリムスを予防薬候補として抽出した。*in vivo* の検討において、ドキソルビシンを投与したマウスの心臓で、炎症性サイトカインである interleukin (IL)-1 β および IL-6 mRNA、アポトーシス関連因子である Bax/Bcl-2 mRNA 発現比、さらに繊維化の指標である lectin-galactose binding soluble 3, tissue inhibitors of metalloproteases-1 mRNA 発現量が増加し、それらの遺伝子発現がモサプリドおよびシロリムスの併用によって減少する傾向が認められた。ドキソルビシン誘発心筋炎モデルマウスを用いた検討結果から、モサプリドおよびシロリムスは、ドキソルビシンによる心筋組織の炎症反応、アポトーシスおよび繊維化を抑制する可能性が考えられた。

本研究の結果から、創薬ツールおよび大規模医療情報データベース解析により見出された既存承認薬であるモサプリドおよびシロリムスが、ドキソルビシン誘発心筋障害に対する新規予防薬となる可能性が示唆された。