

課題番号 13

## がん化学療法における心毒性および神経毒性の 制御に関する研究

### [1] 組織

代表者：栢内 亮太  
(東京大学大学院農学生命科学研究科)  
対応者：武藤 達士  
(東北大学加齢医学研究所)  
分担者：桑原 正貴  
(東京大学大学院農学生命科学研究科)  
研究費：物件費 15 万円

### [2] 研究経過

がん化学療法の進歩に伴い、抗がん剤治療後の患者の生存期間は延長している。一方で、抗がん剤の心毒性や神経毒性が患者の QOL や長期的な予後に影響するケースも増えてきており、毒性発現の予防や加齢医学的なマネジメントの重要性が認識されている。

心毒性や神経毒性が強く、毒性発現用量と薬効用量との乖離が不十分な抗がん剤に微小管阻害薬である combretastatin A4 (CA4) が挙げられる。一方、bromodomain-containing protein 4 (BRD4) 阻害薬はそれ自身が抗がん活性を示すが、有糸分裂途中での分裂異常停止からの復帰する際に BRD4 の機能が必要であることが近年報告され、BRD4 阻害薬が CA4 により分裂が異常停止した細胞の細胞周期の回復を妨げることにより抗腫瘍効果が増強する可能性が考えられた。そこで本研究では、BRD4 阻害薬を用いて CA4 の抗腫瘍効果を増強し、薬効用量と心毒性発現用量とのマージンを確保できる可能性を検証した。

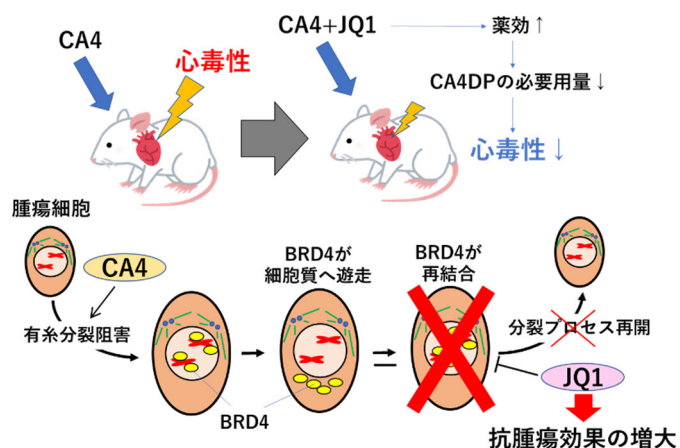
本年度は、固形腫瘍由来の腫瘍細胞株を用いて、CA4 および BET 阻害薬 (JQ1) を併用した際の薬効と薬理機序について、WST-8 アッセイや BRD4 に対する免疫組織化学染色等を用いた *in vitro* 試験系にて評価した。また、免疫不全動物に移植して担がんマウスを作製し、得られた動物に両剤を併用投与して *in vivo* における抗腫瘍効果を評価した。さらに、CA4 誘発性心筋障害モデルラットを作製し、JQ1 を併用した場合の CA4 誘発性心筋障害の病態を解析した。なお、抗腫瘍効果や心筋障害の解析において、機能画像解析を用いた腫瘍や臓器の血流評価を実施した。代表者・分担者と対応者の双方が加齢医学研究所と東京大学との行き来やオンライン会議、メール会議等を行い、これらの実験結果に関する議論と考察を行った。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度の成果により、*in vitro* および *in vivo* のいずれにおいても、併用により抗腫瘍効果を増大できることが明らかになった。また、CA4 単剤のみならず、併用時でも BRD4 は細胞質への遊走が認められた。併用時には BRD4 の細胞質への遊走が認められても増殖抑制作用は増強されていたことから、JQ1 は BRD4 の細胞質への遊走自体には関与せず、CA4 の作用により細胞質へ移動した BRD4 のヒストンへの再結合を阻害することにより、併用効果に寄与したことが示唆された。さらに、心筋障害モデルラットを用いた実験からは、併用時にも CA4 誘発性心筋障害は増悪せず、むしろ CA4 によって誘発される心拍数低下および心拍拍出機能の低下が抑制される傾向が確認された。

以上の結果から、CA4 と JQ1 との併用により、CA4 の心毒性リスクを低減しながらがん化学療法を開発できる可能性が示された。



図：CA4とJQ1との併用療法のコンセプトと薬理機序

#### (3-2) 波及効果と発展性など

加齢医学研究所における共同研究を通して研究議論が活性化し、新規化学療法の研究を進める機会が得られた。今後は、CA4 の特徴的な薬理効果の1つである腫瘍血管破綻作用に対する併用の影響についても評価するために、腫瘍血管内皮細胞の培養実験による血管形成機能評価や腫瘍血流量評価を実施するとともに、本研究のアピールを行っていく予定である。

#### [4] 成果資料

(1) 「微小管重合阻害薬と BRD4 阻害薬の併用による新規がん化学療法の開発」

折原遥香、加藤大貴、関澤信一、武藤達士、瀧靖之、品田真央、青木督、藤田直己、中川貴之、西村亮平、桑原正貴、○栃内亮太

日本獣医がん学会、オンライン開催、2022年1月29日～2月28日