

## 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：柄内 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、舘脇 康子

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 13 万円

### [2] 研究経過

新規がん化学療法の開発が進み、患者の生存期間の延長や、治療法に関する選択肢の増加が期待できるようになりつつある。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が増加しており、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。

様々な新規がん化学療法の研究が進められる中で、微小管重合阻害薬の一つである combretastatin A4 (CA4) が見いだされている。CA4 は腫瘍細胞の増殖抑制作用および腫瘍血管破綻作用を示すことから、固形腫瘍に対する新規抗がん剤として期待されており、多くの臨床試験が実施されている。一方で、CA4 は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であることから、克服が求められている。そこで本研究では、CA4 の薬効を増強する方法、および毒性を抑制する方法を明らかにし、毒性発現用量と薬効用量とを乖離させたがん化学療法を開発することを目的として、前年度に引き続いて研究を行った。

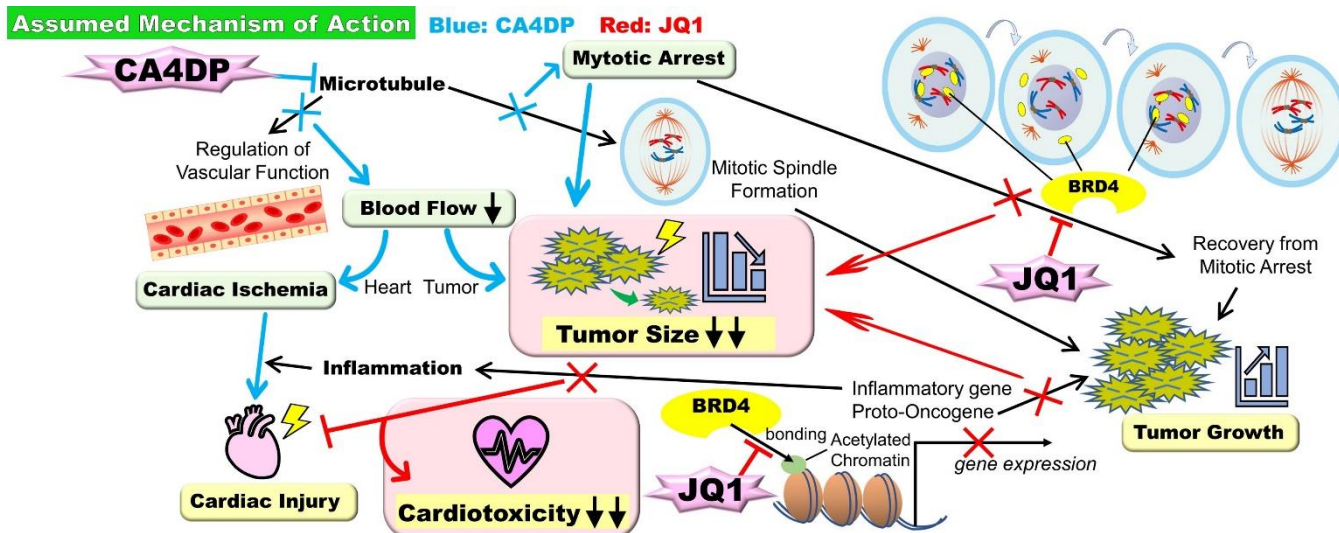
以下、研究活動状況の概要を記す。抗腫瘍効果や心筋障害の解析において、機能画像解析を用いた解析を実施した。代表者と対応者が対面会議やオンライン会議、メール会議等を重ね、研究への議論を深めながら成果を取りまとめた。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

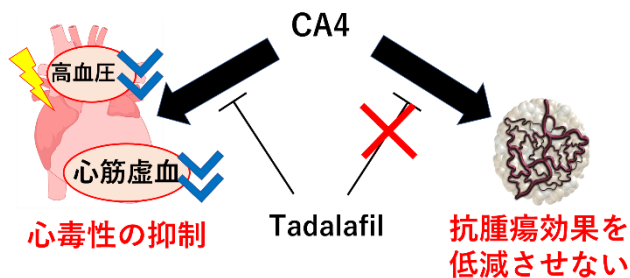
我々は前年度の共同研究として実施した担がんマウスを用いた 10 日間の投与実験において、CA4 と bromodomain-containing protein 4 (BRD4) 阻害薬である JQ1 との併用により CA4 の抗腫瘍作用が増強されることを明らかにした。また、CA4 誘発性的心筋障害モデルラットを用いた実験において CA4 と BRD4 阻害薬の併用により心筋障害が軽減されることを確認した。そこで本年度は、より長期間の投与実験による抗腫瘍効果の評価、ならびに抗腫瘍効果が増強される分子機構について検討を行った。

担がんマウスを用いた 22 日間の投与実験において、CA4 と BRD4 阻害薬である JQ1 の併用投与により、良好な抗腫瘍効果を得られることが確認された。また、JQ1 が CA4 によって誘発される BRD4 の細胞質外への遊走および染色体への再結合を抑制することが示唆された。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や、BRD4 阻害薬が心筋虚血時の炎症を抑制することが報告されていることから、併用による抗腫瘍作用の増加や心筋障害の抑制として下図に示した機序が考えられた (Biomed Pharmacother. 160:114353. 2023.)。



また、CA4 は心筋虚血ならびに血圧の上昇による後負荷の増大が心筋障害の原因と考えられることから、心臓や全身の血管を拡張させることでこれらの双方に対する抑制作用を期待できる phosphodiesterase 5 (PDE5) 阻害薬を CA4 と併用することにより、心毒性を抑制できる可能性が考えられた。そこで、CA4 および PDE5 阻害薬を併用した際の心筋障害ならびに抗腫瘍作用について検討を行った。

CA4 誘発性の心筋障害モデルラットに CA4 および PDE5 阻害薬である Tadalafil を投与した結果、CA4 により誘発される血圧の上昇および心機能の低下が抑制されることが明らかになった。また、担がんマウスに両剤を併用投与した結果、Tadalafil は CA4 の抗腫瘍効果には影響しないことが確認された (下図)。



以上のことから、CA4 を BRD4 阻害薬あるいは PDE5 阻害薬と併用することにより、心毒性発現用量と薬効用量とを乖離させられる可能性が示された。

### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究を通して研究議論が活性化し、新規がん化学療法の研究を進める機会が得られた。その結果、心毒性リスクの低い新たながん化学療法の概念を示すことに成功し、国際誌や海外学会にて発表することができた。今後も引き続き基礎研究者と臨床研究者とが連携したトランスレーショナル研究を展開することにより、研究成果の社会実装が可能になると期待される。

## [4] 成果資料

### (1) 学会発表

#### A. Development of a New Cancer Chemotherapy That Uses Combretastatin A4, a Microtubule Polymerization Inhibitor, in Combination with a BRD4 Inhibitor

○Ryota Tochinnai, Haruka Orihara, Min Ma, Yoshiyasu Nagashima, Shin-ichi Sekizawa, Daiki Kato, Masahiro Shinada, Susumu Aoki, Naoki Fujita, Takayuki Nakagawa, Yoshiharu

Tsuru, Yasuko Tatewaki, Tatsushi Mutoh, Yasuyuki Taki, Ryohei Nishimura and Masayoshi Kuwahara.

62nd Society of Toxicology Annual Meeting & ToxExpo, Nashville, Tennessee. 3/20/2023

### (2) 論文発表

#### A. Co-administration of JQ1, a bromodomain-containing protein 4 inhibitor, enhances the antitumor effect of combretastatin A4, a microtubule inhibitor, while attenuating its cardiotoxicity.

Haruka Orihara, Min Ma, Yoshiyasu Nagashima, Ryota Tochinnai\*, Shin-ichi Sekizawa, Daiki Kato, Masahiro Shinada, Susumu Aoki, Naoki Fujita, Takayuki Nakagawa, Yoshiharu Tsuru, Yasuko Tatewaki, Tatsushi Mutoh, Yasuyuki Taki, Ryohei Nishimura and Masayoshi Kuwahara. Biomed Pharmacother. 160:114353. 2023.

#### B. Pretreatment with tadalafil attenuates cardiotoxicity induced by combretastatin A4 disodium phosphate in rats.

Yoshiyasu Nagashima, Ryota Tochinnai\*, Shin-ichi Sekizawa, Daiki Kato, Takayuki Nakagawa, Yoshiharu Tsuru, Yasuko Tatewaki, Tatsushi Mutoh, Yasuyuki Taki and Masayoshi Kuwahara.

Journal of Toxicologic Pathology. In press. Advance Published on February 15, 2023.