



## プレス通知資料（研究成果）

本件配布先：文部科学記者会、科学記者会、本町記者会  
※本件に係る報道解禁  
テレビ・ラジオ・インターネット：日本時間 7月12日（水）午前3時  
新聞：日本時間 7月12日（水）朝刊

2023年 7月 12日

国立大学法人東京医科歯科大学

### 「アントラサイクリン誘発性心筋症に対する小胞体選択的オートファジーの心保護作用を解明」 — がん治療関連心筋障害を克服する端緒として期待 —



#### 【ポイント】

- 心臓における小胞体選択的オートファジーの機能や役割は、これまで解明されていませんでした。今回、前嶋康浩准教授、中釜瞬大学院生、笹野哲郎教授らの研究グループは、アントラサイクリン誘発性心筋症の動物モデルを用いた実験系で小胞体選択的オートファジーが心保護効果を発揮していることを発見しました。
- 心筋細胞における小胞体選択的オートファジーをモニタリングする方法を確立することができたため、今後の心臓におけるオートファジー研究の更なる発展への寄与が見込まれます。
- 本研究成果は、がん治療の深刻な合併症のひとつであるアントラサイクリン誘発性心筋症の病態解明を進め、新規治療法の開発研究に寄与するものと期待されます。

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学分野の前嶋康浩准教授、中釜瞬大学院生、笹野哲郎教授らの研究グループは、CCPG1 を介した小胞体選択的オートファジーの誘導機構がアントラサイクリン誘発性心筋症に対する保護的作用を発揮していることを発見しました。この研究は、文部科学省科学研究費補助金ならびに国立研究開発法人科学技術振興機構の支援のもと、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社と東京医科歯科大学の共同研究として行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 *JACC: CardioOncology* に、2023年7月11日午後2時（米国東部時間）にオンライン版で発表されます。

#### 【研究の背景】

近年、がんの薬物治療が目覚ましく進化を遂げており、それに伴いがん患者の予後が劇的に改善しています。一方で、がん薬物治療を原因とする心機能障害を生じるケースも増えてきております。最も頻度が高く、かつ重症度の高い薬剤誘発性心筋症を引き起こすアントラサイクリン系抗がん剤のドキソルビシン<sup>\*1</sup> は、多彩なメカニズムを介して心筋傷害作用を発揮しますが、過度な小胞体(ER)<sup>\*2</sup> の傷害もその心毒性の一端を担っています。ERの傷害に対する代償機構としては小胞体ストレス応答(UPR)が知られておりますが、過度なERの

傷害を受けた細胞では UPR が過剰に作用することで細胞死が誘導されてしまうため、心筋細胞をはじめとする非分裂細胞には UPR とは異なった ER の傷害を代償する機構の存在が想定されていました。

細胞内に存在する不要物の分解やアミノ酸のリサイクルを担う細胞内機構であるオートファジー<sup>※3</sup>のうち、「選択的オートファジー」はダメージを受けた細胞内小器官を分解するという重要な役割を果たしています。例えば、ミトコンドリア選択的オートファジー(マイトファジー)は大量のミトコンドリアを含む心筋細胞においてミトコンドリアの品質管理を担うことで心保護作用を発揮していることが知られています。一方、小胞体選択的オートファジー(ER ファジー)は過度な傷害を受けた ER を分解・除去するメカニズムですが、心筋細胞における ER ファジーが果たす役割の詳細については未解明でした。

このような背景を踏まえて、今回研究グループはドキシソルビシン誘発性心筋症の病態に ER ファジーによる ER の品質管理機構が関与している可能性が高いと考え、ER ファジーを介した小胞体品質管理がドキシソルビシンに起因する心毒性に及ぼす影響について検討いたしました。

### 【研究成果の概要】

心筋細胞および心筋組織における ER ファジー活性をモニタリングするために、ER ファジーのレポータータンパクを発現する心筋細胞株を樹立し、さらに、心筋特異的に同レポータータンパクを発現するトランスジェニックマウスを作成しました。これらの心筋細胞株とトランスジェニックマウスを用いた解析によって、ドキシソルビシンが ER ファジーを活性化させることを確認しました。また、心筋細胞にドキシソルビシンを投与すると CCPG1 の遺伝子発現レベルが上昇し、反対に CCPG1 の機能を喪失させるとドキシソルビシンによる ER ファジー誘導が有意に抑制されることが分かりました。さらに、CCPG1 機能を喪失した心筋細胞ではドキシソルビシンによって生じる小胞体傷害が有意に増加してアポトーシスが誘導されることを見出しました。CCPG1 低発現マウスでは野生型マウスに比べてドキシソルビシンによる心機能障害の程度が強いことも見出しました。以上の結果より、ドキシソルビシンの心毒性に対して CCPG1 を介した ER ファジーの誘導が保護的に作用していることが示されました(図)。ただ、CCPG1 を心筋細胞に強制発現しても ER ファジーの活性化は観察されず、ドキシソルビシンに対する心筋傷害の抑制効果も認められなかったため、ER ファジーの誘導には CCPG1 の発現増加以外のメカニズムも必要であると考えられました。研究グループが立てた「CCPG1 と結合するタンパクがそのメカニズムの鍵を握っている」という仮説を解き明かすために CCPG1 と相互作用するタンパクのプロテオーム解析を実施し、TBK1 キナーゼが有力な候補であることを見いだすことができました。

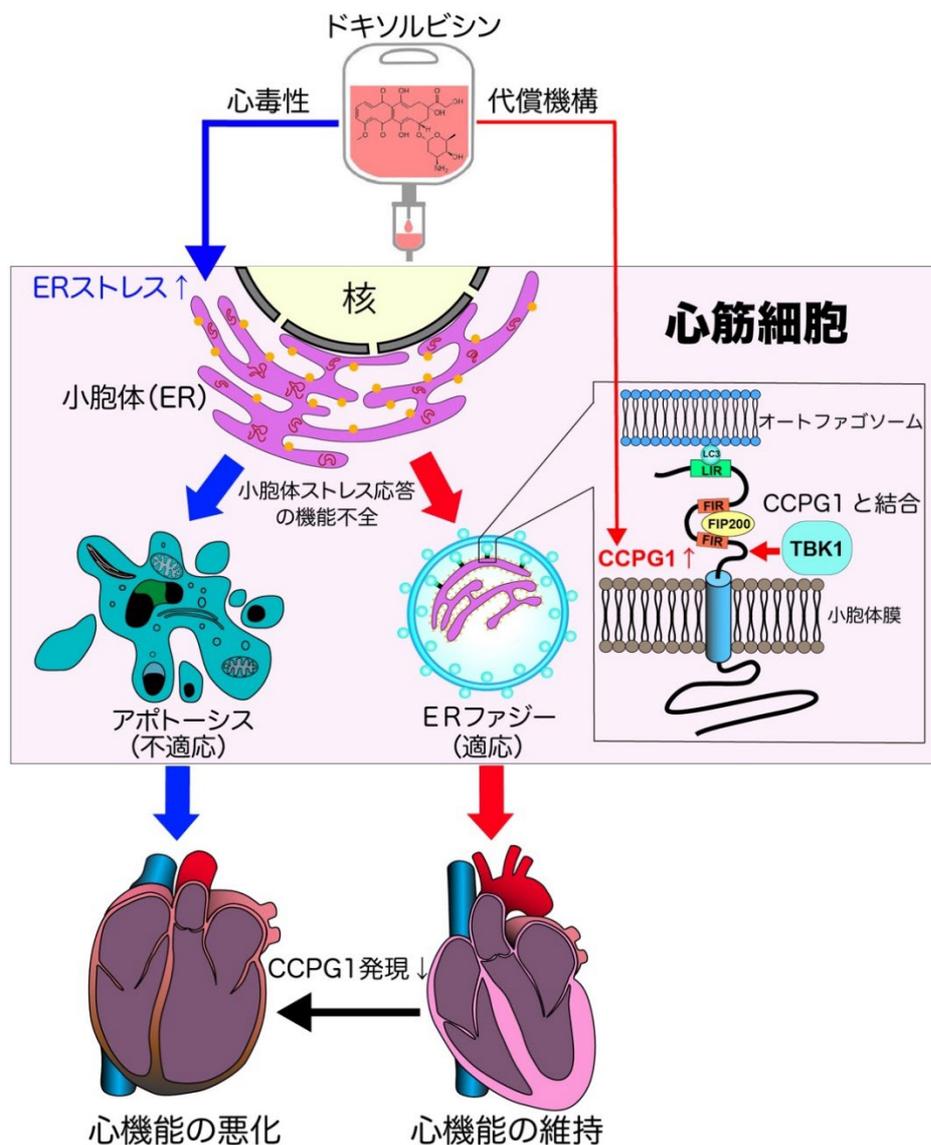


図:CCPG1 を介した ER ファジー活性化によりドキシソルビシンの心毒性が抑制される

### 【研究成果の意義】

ドキシソルビシンによる心毒性における ER ファジーの意義とその制御機構の一端を解明することができ、難治性で予後が不良であるアントラサイクリン誘発性心筋症の病態に対する理解を深めることができました。その結果、ER ファジーを賦活化することがアントラサイクリン誘発性心筋症の治療に有効である可能性を示すことができたため、将来的な治療領域の開拓に応用することが期待できる成果であると考えております。増加し続けるドキシソルビシン心筋症に対する新規治療の開発は社会における喫緊のニーズであります。本研究成果はそのニーズに応える一助になるものと考えています。さらに、小胞体の傷害は心疾患に限らず、悪性腫瘍、神経変性疾患や糖尿病、脂肪肝、動脈硬化症などの発症にも深く関わっていることが知られていますので、本研究で得られた知見は心臓領域の治療応用に限らず、広く他の疾患へ応用していくことが可能であると考えられます。

## 【用語解説】

※<sup>1</sup>ドキシソルビシン……………アントラサイクリン系抗がん剤の一種で、乳がんや悪性リンパ腫をはじめとする様々な悪性腫瘍に対する標準的薬剤として使用されている。用量依存的に心毒性を引き起こすことが知られており、一定数の患者様で抗がん剤関連心筋症を発症するという問題点がある。現時点では、治療の中止以外の有効な治療法がなく、新規治療薬や予防薬の開発が待たれている。

※<sup>2</sup>小胞体……………真核細胞の小器官の1つで、蛋白質や脂質の合成、カルシウムイオンの貯蔵庫としての機能を持つ。心筋細胞の収縮・弛緩には、カルシウムイオンの制御が中心的な役割を果たしており、心収縮機能の維持にとって小胞体は重要な働きを持つ。

※<sup>3</sup>オートファジー……………全ての真核生物(核を持つ細胞)に備わっている細胞内成分の分解機構。脂質二重膜構造をもつオートファゴソームと加水分解酵素に富むリソソームの働きによって細胞内蛋白質や小器官を分解し、細胞の恒常性を維持する役割を担っている。

## 【論文情報】

掲載誌: *JACC: CardioOncology*

論文タイトル: Endoplasmic Reticulum Selective Autophagy Alleviates Anthracycline-Induced Cardiotoxicity

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.009>

## 【研究者プロフィール】

前嶋 康浩 (マエジマ ヤスヒロ) Maejima Yasuhiro  
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科  
循環制御内科学分野 准教授

### ・研究領域

循環器疾患(心不全、心筋症、動脈硬化症、大型血管炎)の基礎/臨床研究



中釜 瞬 (ナカガマ シュン) Nakagama Shun  
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科  
循環制御内科学分野 大学院生

### ・研究領域

循環器疾患(心不全、心筋症)の基礎研究



**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
循環制御内科学分野 氏名 前嶋 康浩(マエジマ ヤスヒロ)  
E-mail: ymaeji.cvm@tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272  
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp