

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1567 号	氏名	西内 栞
審査委員	主査 滝沢 宏光 副査 漆原 真樹 副査 岩佐 武		

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
 令和4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
 (主任教授 石澤 啓介)

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、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、その副作用である心筋障害の発現が問題となっている。ドキソルビシン誘発心筋障害は、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。

申請者らは、ドキソルビシン誘発心筋障害予防薬候補を探索する目的で、遺伝子発現データベースである Gene Expression

Omnibus (GEO)、創薬ツールである Library of Integrated Network-based Cellular Signature (LINCS) 及び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) を用いて解析を行った。さらに予防薬候補の有効性の検証のため基礎実験を行った。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) GEO 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。
- 2) 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の探索を行った結果、既存承認薬 6 剤が予防薬候補として抽出された。
- 3) FAERS による解析を行った結果、モサプリドおよびシロリムスがドキソルビシン誘発心不全を抑制する可能性の高い既存承認薬として同定された。
- 4) ドキソルビシン誘発心筋炎モデルマウスにおいて、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線維化を抑制した。

以上の結果から、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。本研究成果は、抗がん剤の副作用に対する新たな治療法につながり得る知見であり、その臨床的意義は高く、学位授与に値すると判定した。