



NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

2025
JUL
特別号

抗がん剤誘発性心筋症に有効なマイクロ RNA を同定

自治医科大学分子病態治療研究センター心血管・遺伝学研究部 東邦康智講師、松村貴由教授、自治医科大学医学部生化学講座機能生化学部門 魚崎英毅教授、東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 武田憲彦教授、ハーバード大学 Aarti H. Asnani 助教、マサチューセッツ工科大学 Timothy K. Lu 准教授、ミシガン大学 Anthony Rosenzweig 教授らの国際共同研究グループは、独自に開発した表現型スクリーニング法 CombiGEM(Combinatorial Genetics en masse)を用いて、ドキソルビシン誘発性心筋症の改善に有効なマイクロ RNA の同定に成功しました。その研究成果は「JACC: CardioOncology」誌に 2025 年 5 月 13 日付けで公開されましたので、東邦講師に研究の背景と詳細について伺いました。

論文名：Mitigation of Doxorubicin Cardiotoxicity With Synergistic miRNA Combinations Identified Using Combinatorial Genetics en masse (CombiGEM)

著者名：Yasutomi Higashikuni#, Colin Platt#, Margaret H. Hastings, William C.W. Chen, Justin R.B. Guerra, Takeshi Tokuyama, Fuad Gandhi Torizal, Wenhao Liu, Takumi Obana, Abraham L. Bayer, Hannah Whipple, Alexandra Kuznetsov, Ashish Yeri, Cole Turissini, Robert R. Kitchen, Kota Shibayama, Takayoshi Matsumura, Norihiko Takeda, Hideki Uosaki, Aarti H. Asnani, Timothy K. Lu*, Anthony Rosenzweig* (#equally contributed, *corresponding authors)

掲載誌：JACC: CardioOncology. 2025 Jun, 7 (4) 396–410

Doi: 10.1016/j.jacc.2025.03.007.

Q1. 今回の研究のきっかけを教えてください。

社会の高齢化に伴い、がん患者数は増加傾向にあります。一方で、がんの早期発見や治療法の進歩により、がん患者の予後は改善しています。その結果、がん治療に伴う長期的な副作用が大きな問題となりつつあります。その一つが抗がん剤誘発性心筋症です。

アントラサイクリン系抗がん剤は用量依存性に心毒性を示す薬剤です。アントラサイクリン系抗がん剤の一つであるドキソルビシンによる心筋症は 5 年生存率が 50%以下であるとの報告もあります(N Engl J Med. 2000;342:1077-1084)。しかし、確立した治療法はありません。よって、抗がん剤誘発性心筋症に有効な治療因子の同定は喫緊の課題です。

私たちは探索する治療因子としてマイクロ RNA に着目しました。マイクロ RNA は遺伝子の発現を調節する機能を持つ 20-25 塩基ほどの短い一本鎖 RNA であり、有望な核酸医薬品として注目されています。その特徴は、一つのマイクロ RNA が複数の遺伝子の発現を調節でき、かつその短さから様々な薬剤輸送システムにおいて複数のマイクロ RNA を同時に投与することが可能であることです。抗がん剤誘発性心筋症の病態は複雑であり、マイクロ RNA はその解決に適した治療因子の一つです。

今回の研究では、CombiGEM と名付けたスクリーニング技術を用いて、抗がん剤誘発性心筋症に最も有効なマイクロ RNA の組み合わせの同定を目指しました。

Q2. 今回の研究の成果を教えてください。

抗がん剤誘発性心筋症における鍵因子は心筋細胞死です。そこで、心筋細胞株を用いて、様々な病的ストレスによる心筋細胞死を抑制するマイクロ RNA を抽出するスクリーニング系を構築しま

した。

組み合わせの数は指数関数的に増えます。そして、検証できる組み合わせの数には技術的限界があります。そこで、組み合わせの数を絞り込むため、まず構築したスクリーニング系を用いて、心筋細胞保護的に作用する単一のマイクロ RNA を抽出しました。次に、同定したマイクロ RNA を元に、二つまたは三つのマイクロ RNA の組み合わせスクリーニングのためのライブラリーを構築しました。CombiGEM はこのライブラリー構築を簡便かつ効率的に行う技術です。このライブラリーを用いて、同様のスクリーニングを行いました。

心筋細胞保護効果を示したマイクロ RNA の組み合わせの中から、特に保護効果の強い組み合わせを抽出し、初代培養心筋細胞でドキソルビシンに対する細胞保護効果を検証しました。その結果、miR-222 と miR-455 という二つのマイクロ RNA を同時に心筋細胞に投与すると、ドキソルビシンに対してどの単独のマイクロ RNA やその組み合わせよりも大きな保護作用を発揮することが分かりました。また、miR-222 と miR-455 は相乗的に作用することを明らかにしました。さらに、ゼブラフィッシュ及びマウスのドキソルビシン誘発性心筋症モデルでも同様の効果を確認しました。

その機序を明らかにするため、二つのマイクロ RNA を投与した心筋細胞における遺伝子発現解析を行いました。その結果、二つのマイクロ RNA がミトコンドリア障害や DNA 損傷、酸化ストレスなどに対する多様な保護プログラムを活性化することが分かりました。

Q3. 今後はどのような展開が期待されますか？

今回の研究は今後三つの展開が期待されます。

一つ目は、同定したマイクロ RNA を用いた抗がん剤誘発性心筋症に対する新たな核酸医薬品創薬です。近年、様々な薬剤輸送システムが考案されています。心筋細胞特異性を持った薬剤輸送技術と組み合わせ、安全かつ有効な新規治療技術の開発を目指します。

二つ目は同定したマイクロ RNA の抗がん剤誘発性心筋症以外の心臓病に対する治療応用です。同定したマイクロ RNA は多様な病的ストレスに対して心筋細胞保護作用を有しています。よって、虚血性心疾患や高血圧性心臓病などの生活習慣病に起因する心臓病にも有効な可能性があります。現在、私たちはその検証を行っています。

三つ目は CombiGEM の応用の拡大です。今回の研究で CombiGEM の有用性を示すことができました。この技術を用いて、様々な疾患において相乗的に有効性を示す治療因子の組み合わせの同定が進むことが期待されます。

【発行】

自治医科大学地域医療オープン・ラボ