

DNA 損傷修復系を標的とした新たな心不全の病態解明と治療法開発

相澤健一

自治医科大学医学部

【研究の背景】

心血管細胞は代謝的、虚血、物理的負荷などによる傷害を受けた際、適応・修復のための機転としてリモデリングを生じ、その破綻は心血管組織の機能不全を来す。すでに多くの心肥大誘導因子が知られているが、心不全に至る適応破綻の機構は十分に解明されていない。細胞の DNA 修復能力はその正常な機能と個体の恒常性の維持にとって重要である。我々は、過去にマウスモデルを用いて、ATM (ataxia telangiectasia mutated、血管拡張性失調症の原因遺伝子) は血管の負荷応答に重要であり、血管保護の治療標的となり得ること (J Biol Chem 2010)、さらに、最近では、ATM はドキソルビシン心筋症や圧負荷心肥大等の心臓の負荷応答においても重要であることを相次いで見いだした (Circ Res 2016)。

ドキソルビシンは強力な抗癌薬であり、多様な癌に対する治療薬として広く臨床使用されている。しかし、用量依存的な心毒性の有害反応を有するため、使用には制限がある。そのメカニズムは酸化ストレスが関与していることが示唆されているが、明らかにはなっていない。本研究では、この修復反応の主要な構成因子と考えられる ATM 等により形成される DNA 損傷修復シグナル伝達経路に注目する。

【目 的】

本研究は、細胞修復反応に関わる DNA 損傷修復因子 ATM を中心としたシグナル伝達経路に着目し、心不全に対する治療法開発の糸口とすることを目的とする。特に、ドキソルビシン心筋症等の心臓病態における修復機構としての役割の解明を目指す。我々はすでに本シグナルが心臓線維芽細胞や血管内皮細胞機能において重要である知見を得ており、ドキソルビシン心筋症等の心臓病態で活性化される予備知見も得ている。このように、心血管系細胞における新たな傷修機序の存在が示唆されおり、本シグナルの阻害剤等を用いて新たな治療法開発の糸口となる介入も試みる。

【方 法】

本研究では、心血管病態において細胞修復に関わる DNA 損傷修復シグナル伝達経路を解明する。特に、ATM を介するシグナル伝達経路の解析ならびにこれらによる細胞修復活性の解析、さらにこのパスウェイの特異的な阻害 (デクスラゾキサソ) を通じた介入を試み、治療法開発の糸口とする。具体的には、ドキソルビシン心筋症モデルを作製し、心臓病態の機能解析を行う。さらに阻害化合物を投与し、介入が可能かを検討する。加えて、ATM コンディショナルノックアウトマウスを用いて心筋細胞および心臓線維芽細胞特異的ノックアウトを行い、心不全を中心とした心臓病態における ATM の役割を追求する。また、細胞レベルにおける上記修復反応に関わるシグナル伝達経路の解析を行う。

【結 果】

心臓線維芽細胞および心筋細胞特異的な ATM ノックアウトマウスを樹立し、心臓線維芽細胞特異的 ATM ノックアウトがドキソルビシン心筋症を軽減することを明らかにした。また、デクスラゾキサソが培養心臓線維芽細胞における ATM の活性化を強力に抑制する可能性が示された。ATM 阻害薬である KU59403 は治療効果が期待されているが、バイオアベイラビリティが不十分のため、現状ではヒトに用いることが出来ない。デクスラゾキサソにより心臓線維芽細胞特異的 ATM の抑制、ひいては心不全発症予防効果が期待される。

【考 察】

ドキソルビシン心筋症の新規メカニズムおよび治療法の可能性を明らかにした。また、デクスラゾキサンのドキソルビシン心筋症の予防ないし治療効果を明らかにした。デクスラゾキサンの作用機序は、トポイソメラーゼ II の作用を阻害するものと考えられているが、完全に解明されていない。これは、ドキソルビシン心筋症の原因が十分に明らかになっていないことに加えて、適切なモデルがないことによる。損傷を受けた DNA を修復するために活性化される反応として本 ATM シグナル経路が発見されたが、この経路はそもそも細胞を修復するための本反応は普遍的に存在するものであり、生存ならびにホメオスターシスを保つうえで必須の制御機構である。この DNA 損傷修復機構の異常な活性化ならびに制御は従来から発癌の分子メカニズムとして注目されていたが、老化やアポトーシス制御においても重要な役割を有することが近年明らかにされつつあり、生活習慣病を始めとする病態の発症機序の鍵となる可能性がある。動脈硬化を端緒とした心血管リモデリングにおける病態生理の解明、ひいては新規治療薬開発につながる期待がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

ドキソルビシン心筋症に対する新しい治療標的因子および線維芽細胞を対象とした新しい治療法開発につながる可能性がある。新規細胞の作製ないし植え付けが開発目標となっている再生医学が盛んな昨今においては、細胞の修復、活性化を促進するという、本来の細胞生存、ホメオスターシス維持の機構の活性化を通じた細胞治療法の開発は、心血管病の治療のみならず、医学全体に一石を投じる期待がある。

【参考・引用文献】

1. Zhan H, Aizawa K, Sun J, Tomida S, Otsu S, Conway SJ, McKinnon PJ, Manabe I, Komuro I, Miyagawa K, Nagai R, Suzuki T. Ataxia telangiectasia mutated in cardiac fibroblasts regulates doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Res.* 2016;doi:10.1093/cvr/cvw032
2. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, Yeh ET. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012; 18:1639-1642.
3. Zhan H, Suzuki T, Aizawa K, Miyagawa K, Nagai R. Ataxia telangiectasia mutated (ATM)-mediated DNA damage response in oxidative stress-induced vascular endothelial cell senescence. *J Biol Chem.* 2010; 285: 29662-29670.