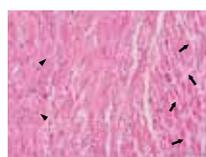
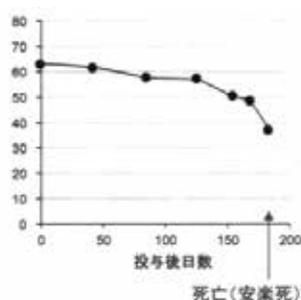


テーマ：ドキシソルビシン誘発心筋症に対する治療薬開発

■ 背景

ドキシソルビシンは肺癌、乳癌など様々な癌に使用される化学療法剤だが、総投与量に比例して心筋症の発症率が高まり、1,000 mg/m² を超えると50%に達する。現在までドキシソルビシン誘発心筋症に対する治療薬はなく、マウスへドキシソルビシンを投与して惹起した心筋症の報告はあるもののマウスの病態は必ずしもヒトとは一致しない。

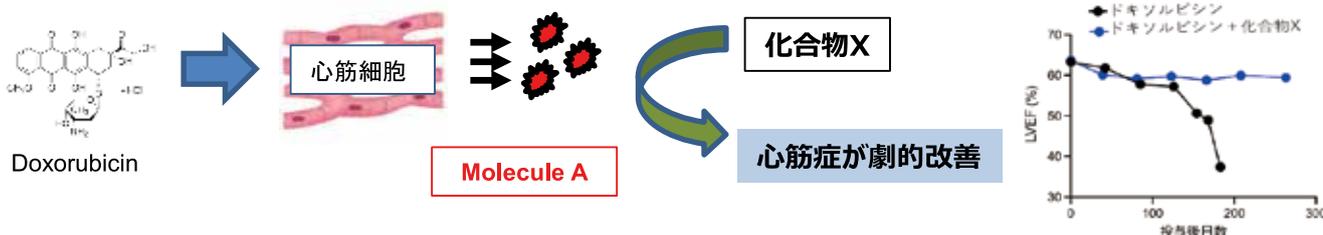
生化学・分子生物学講座：分子病態生化学部門では遺伝的にヒトに近似するカニクイザルを用いてドキシソルビシン投与による心筋症サルモデルを世界で初めて作成・報告した(特願2019-125286)。



- 心エコー上著明な心機能低下を認め、心不全状態となり死亡
- 剖検所見では、左室拡大を認める
- 組織学的解析では、心筋の繊維化、心筋細胞の空胞変性を認め、これらが心機能低下に寄与したと推定される

■ 生化学・分子生物学講座分子病態生化学部門での発見(未公表データ)

- ドキシソルビシン投与後、心筋細胞から放出された分子を網羅的解析した結果、原因分子としてMolecule Aを見出している。
- 本モデルサルモデルを作成後、化合物X(Molecule A特異的阻害剤)を週2回経口投与すると心不全が劇的に改善することが判明した(下図; 左室駆出率および致死)。
- 化合物Xは既知物質だが、用途特許を申請済である。また、データ未公表のため更なる最適化研究も可能。



■ 開発候補探索に向けて、以下の協働が可能

- 化合物Xの構造最適化に向けた評価系の構築および化合物スクリーニング(数については応相談)。
- *in vivo*評価(TACマウスモデル、サル心筋症モデルなど)。
- 滋賀医科大学医学部附属病院と連携して患者選択に向けたBM候補探索。
- 非臨床試験・臨床試験に関するコンサルテーション。

■ 生化学・分子生物学講座分子病態生化学部門のホームページ

<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqbioch2/>