

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	薬物誘発性不整脈評価のばらつきの要因について				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子
	研究分担者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	清水 聡史
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	児玉 昌美
		所属・職名	薬学部・客員教授	氏名	渡邊 泰秀
		所属・職名	薬学部・6年	氏名	若林 聖士
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子

講演題目	薬物誘発性不整脈評価のばらつきの要因について
------	------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

本研究は、医薬品安全性評価試験の精度を向上して健康寿命の延伸に貢献することを長期的目標とし、薬物誘発性不整脈評価のばらつきの要因となるホルモン物質の影響を定量的に明らかにすることを目的とする。新薬の開発において、QT 延長を代表とする薬物誘発性不整脈は、非臨床・臨床安全性試験のアンチターゲットとして代表的な有害事象である。ICH S7B, ICHE14 とガイドラインにて試験評価法は詳しく記述されているにもかかわらず、いまだ心毒性の問題は解決がつかない。特に、非臨床試験の予測性が低いため、臨床研究で初めて心毒性が見つかることも多く、その経済的ダメージは計り知れない。従って、薬物誘発性不整脈回避は、医薬品開発において解決すべき課題として今も注目されている。薬物誘発性不整脈回避する際に問題となるのが、非臨床段階でどの程度のばらつきを考慮すれば良いのかという点である。毒性ありと判断する閾値を下げるとより安全にはなるかもしれないが、薬の開発は難しくなる。QT 延長に関しては、閾値が低いため心毒性評価試験を突破するのが非常に難しくしている。閾値を低くせざるを得ない原因としては、ヒトへの外挿性が低いことだけでなく、服用中の他の薬・サプリ・食事そして神経調節・ホルモンレベルなど、QT 延長薬物と相互作用しうる個人差の影響が考えられるが、非臨床試験では全く考慮されていない。

この流れの中、申請者は、QT 延長薬物の反応性を変動させる自律神経ホルモン、性ホルモンレベルによる調節機構に注目し、心毒性評価試験の予測性向上に貢献しようとしている。本研究では、これまで交感神経系調節や性ホルモン受容体を介した心筋イオンチャネル調節機構を明らかとしてきた実績を活かして、地域特産の食品成分や合成ホルモンが QT 延長毒性やターゲット分子であるカリウムチャネルに与える影響を解析することを目的とした。

今年度は、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた動きベクトル解析により、抗がん剤ドキソルビシンによる収縮抑制（心不全毒性）が、地域特産品であるノビレチンの同時投与によって弱まることを示した。本結果はノビレチンが抗がん剤毒性に保護的に働くことを示唆しており、弊学分子病態学分野が推進するノビレチンをリード化合物とした創薬展開をより加速化するものと期待される。さらに、COVID-19 の治療に使われたヒドロキシクロロキンによる hERG 抑制作用（不整脈毒性）が、経口ピルに含まれるエストロゲン骨格を有するエチニルエストロゲンの添加により減弱することを示唆する結果を得た。以上の結果が、患者背景による個人差の理解につながることを期待される。