
演題名

オシメルチニブによる心機能障害は AMPK-LKB1 経路の抑制に起因し、メトホルミン投与により回復する

演者氏名 満屋 瑞

所属先 大阪医科大学 医学部 内科学講座 脳瘍内科学

満屋 瑞¹⁾、森原 啓文²⁾、石川 翔一¹⁾、由良 成¹⁾、船本 智哉¹⁾、松永 仁総³⁾、鶴岡 健二郎³⁾、田村 洋輔¹⁾、藤阪 保仁¹⁾

1) 大阪医科大学 医学部 内科学講座 脳瘍内科学

2) 大阪医科大学 医学部 生命科学講座 薬理学

3) 大阪医科大学 医学部 内科学 I

【背景】 近年、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場により進行癌でも長期生存が希求できる一方で、心毒性などの学際領域をまたぐ有害事象が新たな課題となっている。オシメルチニブは、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の Key Drug であるが、癌治療関連心機能障害 (CTRCD) の発生頻度が高く、その発症メカニズム解明と予防法確立は喫緊の課題である。しかし、全投与患者に CTRCD が発症するわけではなく、その個体差の原因は不明である。CTRCD の発症により本来得られるべき長期予後を享受できずに治療中断を余儀なくされる患者が存在することから、CTRCD 発症の予測および治療法の開発が求められている。そこで本研究では、実際に CTRCD を発症した患者由来の iPS 細胞を用いて、発症メカニズムの解明を行い、治療標的を同定する。

【方法】 EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者のうち、オシメルチニブ投与後に心機能障害を認めなかった 2 例 (A 群)、および左室駆出率が 30% 以上低下する心機能障害を呈した 3 例 (B 群) の末梢血から、初期化遺伝子 (OCT3/4, KLF4, SOX2, c-MYC) を導入して患者特異的 iPS 細胞を樹立し、心筋細胞への分化誘導を行った。得られた iPS 心筋細胞にオシメルチニブを処置し、心収縮力をライブセルイメージングシステム (SI8000, Sony) で定量評価した。さらに、ウエスタンブロッティングによりシグナル伝達系を詳細に解析した。

【結果】 オシメルチニブ処置後、B 群の iPS 心筋細胞では収縮速度 (CV) および収縮弛緩変形距離 (CRDD) が有意に低下し、A 群との間で明確な機能差を確認した。また、オシメルチニブの処置を中止することで、抑制されていた心機能の改善が認められた。分子レベルの解析により、B 群では AMPKα および LKB1 のリン酸化が低下しており、LC3B II 発現低下によるオートファジー機能の抑制が観察された。そこで、AMPK のリン酸化を増加させるメトホルミンを用いて検討したところ、既に心機能が低下した B 群 iPS 心筋細胞において、CV の改善傾向と p-AMPK 抑制の解除が認められた。

【結論】 本研究により、オシメルチニブによる CTRCD 発症患者由来の iPS 心筋細胞では、AMPK-LKB1 経路の調節異常およびオートファジー機能の抑制が生じることを明らかにした。また、オシメルチニブによる心機能低下は薬剤除去により可逆的であることを確認した。さらに、メトホルミンによる AMPK 活性化により既に低下した心機能の改善が認められ、分子レベルでも p-AMPK 抑制の解除を確認した。これらの結果から、AMPK-LKB1 経路がオシメルチニブ心毒性の発症機序に関与し、メトホルミンがオシメルチニブ起因性 CTRCD の治療選択肢となる可能性を示した。