Cardio-Oncologyを考える ～新たな細胞死の概念であるフェロトーシス

井手 友美
九州大学循環器内科

高齢化社会となり、心不全も増加しているが、悪性腫瘍患者もかつてないほどに増加している。がんの早期診断や化学療法を中心としたがん治療は著しく進歩し、がん患者の生命予後は著しく改善した結果、今やがんは不治の病ではなく、治癒が期待できる、あるいは共存していく存在となりつつある。また以前より知られているアントラサイクリン系薬剤の心筋傷害に加え、様々な分子標的薬の心血管系の副作用が時として致死的であることが知られるようになり、このような背景のもと、Cardio-Oncologyという新たな学術領域が生まれ、抗がん剤による循環器系合併症特に心筋傷害について注目される時代になった。

アントラサイクリン系抗がん剤の心毒性

アントラサイクリン系抗がん剤は、1970年代に広く治療に用いられるようになり、それ以降、容量依存性に心筋傷害が生じることが知られるようになった。その分子機序については、アントラサイクリン投与による動物実験モデルにより、諸説報告がなされてきた。その１つとして、アントラサイクリンによる心毒性に鉄が関与していることが示唆されているが、その具体的機序は長らく不明であった。

近年、新たなprogramed cell deathとして、フェロトーシスが注目されている。フェロトーシスは、2012年にDixonらによって提唱された新たな細胞死の概念であり、酸化的リン脂質を還元する唯一の酵素であるphospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase (GPX4)によって制御され、過剰な鉄とそれに引き続く過酸化脂質が引き起こすと考えられる[1,2]。

我々は、ドキソルビシンをマウスに投与することで、心重量が低下するとともに心機能が低下するドキソルビシン心筋症モデルを作成した。本モデルにおける心筋組織内のGPx4はそのmRNA発現レベルならびに蛋白レベルでも約20%減少し、心筋ミトコンドリアにおける脂質過酸化の増加を認めた。これらの現象は、マウスへのGPx4の過剰発現によって有意に抑制され、脂質過酸化の減少、心機能および心筋組織線維化の改善を認めた[3]。

また、仔ラット心筋細胞にドキソルビシンを投与すると、動物モデル同様に心筋細胞におけるGPx4発現が低下し、脂質過酸化の増加特にミトコンドリア内での脂質過酸化の増加、細胞死の増加を認めた。GPx4は、細胞質型、ミトコンドリア型、核小体型が存在することが知られているが、アデノウイルスを用いたミトコンドリア型GPx4発現発現によりドキソルビシンによる細胞死を抑制した。

鉄キレート剤のドキソルビシン心筋症における有効性

では、鉄キレート剤はフェロトーシス抑制に有効だろうか。

ドキソルビシンそのものは高い反応性でFe3+と結合し、DOX-Fe3+錯体を形成し、形成されたDOS-Fe3+錯体は、酸素濃度依存的にDOX-Fe2+複合体に還元されることがすでに知られている[4]。ミトコンドリア内のDOX-Fe2+は、生体内でフェントン反応によって反応性が高いハイドロキシラジカルを産生する主役となっているはずである。

我々の実験でも、遊離3価鉄(Fe3+)のキレート剤であるdexrazoxane やdeferoxamineは、確かにミトコンドリア内の遊離鉄を減少させたが、脂質過酸化や細胞死の抑制には至らなかった。一方で、ミトコンドリアでのFe2+キレート剤であるMito-FerroGreenは、ミトコンド

リア内の脂質過酸化、さらに細胞死を抑制することが明らかとなった（図1）。

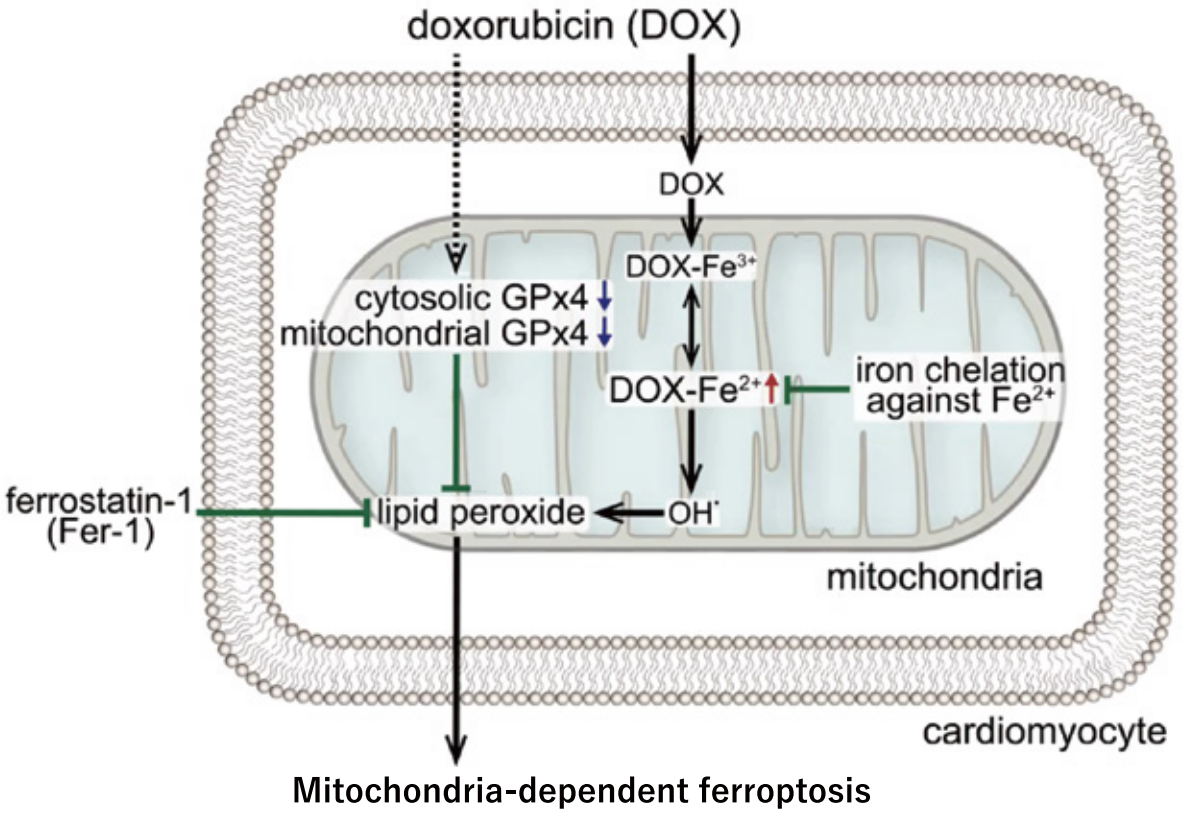
また一方で、これまでの多くの基礎実験からドキソルビシンにより心筋細胞にアポトーシスが生じることもすでに示されている。アポトーシス阻害剤は、フェロトーシス阻害作用は全く有さず、また逆にフェロトーシス阻害剤はアポトーシスを阻害しない。つまりそれらの細胞死はそれぞれ独立して生じており、遠隔期のドキソルビシンによる細胞死の主役がフェロトーシスであることとあわせて、ミトコンドリア内の2価鉄の制御そしてフェロトーシスの制御が、アントラサイクリン系抗がん剤による心筋傷害の新たな治療ターゲットとして有力であると考えている。

今後の展望

フェロトーシスは、近年明らかになってきた、非アポトーシス性のプログラム細胞死の１つとされている（図2）。なぜドキソルビシンが心筋細胞ではミトコンドリアにおいてフェロトーシスを生じるのか、またそのフェロトーシスの原因ともいえる脂質過酸化はどのような機序で細胞死を生じるのか、また、Gpx4の発現低下に関わる因子も不明であり、さらなる分子内制御機構を明らかにする必要がある。

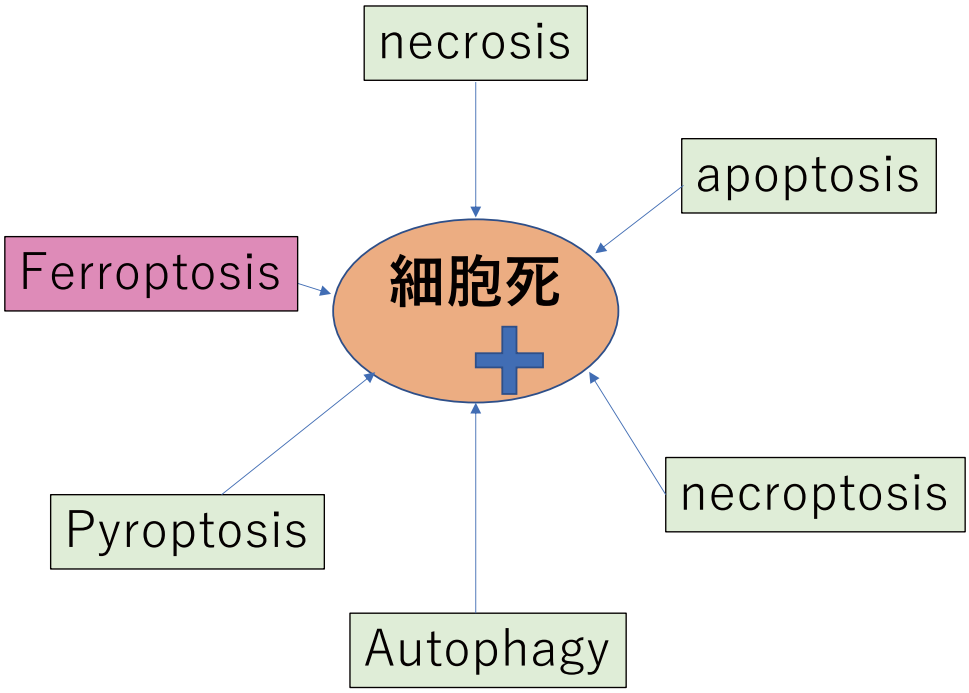
分子標的薬が今後さらに開発されても、アントラサイクリン系抗がん剤の強い腫瘍増殖抑制作用からその副作用としての心筋傷害を制御することは、今後さらに増え続けることが予想されるがん患者の生命予後、QOLを改善することにつながると考えられる。

図１



Tadokoro et al. JCI Insight, in press

図 2



参考文献

1） Dixon SJ, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 149(5):1060–1072. 2012
2） Li et al. Ferroptosis: past, present and future. Cell Death & Disease 11:88, 2020
3） Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, et al.Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity. JCI Insight 2020, in press
4） Miura T, Muraoka S, Ogiso T. Lipid peroxidation of rat erythrocyte membrane induced by adriamycin-Fe3+. Pharmacol Toxicol.69(4):296–300.1991

心不全患者の予後予測

澤野 充明

慶應義塾大学医学部循環器内科共同研究員
東京歯科大学市川総合病院循環器内科助教

はじめに

心不全の予後予測モデルは心不全診療の中でも重要な分岐点となる植え込み型除細動器、心臓移植などの導入時期を判断する上で重要な客観的指標となる。欧米の開発されたリスクスコアが日本人心不全患者にも適用できうるかが私の研究課題である。これまでに慶應義塾大学で主導する多施設共同研究West Tokyo Heart Failure (以下WET-HF)急性心不全患者のレジストリデータ[1]を用いて行った代表的研究をここに示す。

●Seattle Heart Failure Model（以下 SHFM）と Seattle Proportional Risk Model (以下 SPRM) の検証

Seattle Heart Failure Modelは病棟で比較的容易に入手できる臨床項目を用いて生存率を推定することを目的としてLevyらが2006年に考案した心不全患者の予後予測スコアである[2]。WET-HFレジストリ及び国立循環器病センターで登録された急性心不全患者2470の①HFrEF患者では、SHFMが良好な識別能（c統計量＝0.75）を示したが、②HFpEF患者ではSHFMが中程度の識別能（c-statistic=0.69）に留まった。なお日本人補正版SHFMは慶應義塾大学循環器内科のホームページ内で無料使用できる（https://jcvsd.org/WET2_SHFM/WET2_SHFM）。

SPRMはSHFMから派生したリスクモデルであり、HFrEF患者における全死亡の中の心臓突然死割合を推定する予測し[3]、植え込み型除細動器によって最大利益を得られる患者の見極めを目的として開発された。WET-HFではSPRMは原著論文同等の識別能(c統計量=0.63)を示し、HFrEF患者に絞った解析では植え込み型除細動器の植え込み基準（NYHA II-III度、EF≦35％）と比して心臓突然死の優れた識別能を示した(c統計量=0.53 vs 0.65)[4]。本研究でSPRMが我が国でも1次予防目的での植え込み型除細動器植え込み判定に役立つこと可能性が示された。

●Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure（以下 MAGGIC）スコアの検証

MAGGICスコアは30のコホート研究のメタ解析のため収集された心不全患者39,372の1年後、3年後の全死亡率を予測するために開発されたリスクスコアである[5]。WET-HFでのMAGGICスコアは中程度の識別能（c統計量＝0.71）と良好なキャリブレーションが示された[6]。さらにMAGGICスコアの変数にBNPの値を追加すると、モデルは識別能の改善（c統計量= 0.74）が得られ、国立循環器病センターのデータセットでも同様の結果が得られた。この研究でMAGGICが中等度の識別能を持つがBNPなどのバイオマーカーを追捕することで識別能を改善しうることが示された。

最後に

本邦では高齢心不全患者が多い、冠動脈疾患の発症率が低い、植え込み型除細動器の植え込みや臓器移植ドナー、補助人工心臓植え込みが少ないことなど心不全診療を取り巻く事情は欧米と大きく異なる。医療は地域の人種差、医療制度、時代背景などの事情を加味して最適解を探る[7]と同時に、診療方針決定には不確実性を残していてもエビデンスが求められる時代でもある。欧米のリスクスコア検証はそのようなプロセスの一助となって欲しく、また欧米との学術的な橋渡しの役割を果たして欲しいという願いで私は研究に取り組んでいる。今後も善き研究者・診療現場の仲間とともに協力し合ってリアル・ワールド・エビデンスを紡ぎ出していきたい。

参考文献

1） Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N, et al. 9-Year Trend in the Management of Acute Heart Failure in Japan: A Report From the National Consortium of Acute Heart Failure Registries. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(18):e008687. doi:10.1161/JAHA.118.008687

2） Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113(11):1424-1433. doi:10.1161/circulationaha.105.584102

3） Shadman R, Poole JE, Dardas TF, et al. A novel method to predict the proportional risk of sudden cardiac death in heart failure: Derivation of the Seattle Proportional Risk Model. *Hear Rhythm.* 2015;12(10):2069-2077. doi:10.1016/j.hrthm.2015.06.039

4） Fukuoka R, Kohno T, Kohsaka S, et al. Prediction of sudden cardiac death in Japanese heart failure patients: international validation of the Seattle Proportional Risk Model. *Eur Eur pacing, arrhythmias, Card Electrophysiol J Work groups Card pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* March 2020. doi:10.1093/europace/euaa002

5） Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Hear J.* 2013;34(19):1404-1413. doi:10.1093/eurheartj/ehs337

6） Sawano M, Shiraishi Y, Kohsaka S, et al. Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides. *ESC Hear Fail.* 2018. doi:10.1002/ehf2.12278

7） Sawano M, Kohsaka S, Fukuda K. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1794. doi:10.1056/NEJMc1711901

多職種心不全チーム医療に携わる理学療法士の育成

片野 唆敏

札幌医科大学附属病院　リハビリテーション部
日本理学療法士協会　認定理学療法士（循環）
心臓リハビリテーション上級指導士

近年の多職種心不全チーム医療に携わる理学療法士は、日々進歩し変革する循環器医療の実際を理解した高度な臨床実践能力が求められている。その能力の基本は、臨床現場で要求される医療に適切に対応し、学術研究成果や先端的技能を適切に活用することといえる。一方、理学療法の教育に目を移すと、こうした能力を系統的に育むとともに、個々の能力や将来設計に応じたキャリア形成を支援する臨床教育の環境は極めて希である。本学附属病院では、理学療法士・作業療法士研修センターを設置し、専門化した理学療法を推進するための臨床実践能力の向上を目的とする研修プログラムを2014年度より運用している。本稿では、多職種心不全チーム医療に携わる理学療法士の育成に関し、当院での取り組みを紹介する。

札幌医科大学附属病院
理学療法士・作業療法士研修センター

当院は“道都”札幌の中心にある公立の医系総合大学の附属病院として、北海道の医療と福祉を支えている。これまでの保健医療学部、保健医療学部大学院での教育に加えて、2014年度には、より実践的な研修プログラムを全国に先駆けて策定し、その運営部門として当研修センターが機能している。本研修プログラムでは、医師と強い連携が確保させた専門化した理学療法や作業療法を推進していくための基礎的・専門的知識、技術、および医療人としての態度などの臨床能力の向上を目的としている[1)]。この目的を達成するために、リハビリテーション科および関連診療科との協力関係を確保し、一定期間大学附属病院に勤務しながら（給与支給を受けながら）研修を進める。研修理学療法士・作業療法士の多様な臨床経験や希望に沿った研修を推進できる個別プログラムであり、新卒研修や学び直しを目的とする総合研修プログラムと、より高い専門性をもつ専門研修プログラムを提供している。このうち、4つの専門コース（運動器障害系、内部障害系、小児・神経障害系、高次脳機能障害系）からなる専門研修プログラムでは、各コースに配置された研修コーディネーターの管理のもと、指導療法士による1対1の指導体制を確保している。年間3症例のケースレレポートを参考に研修管理評価委員会が研修到達状況を評価する。また、ケースレポート提出時にあわせて指導責任者も兼ねる研修コーディネーターにより形成的評価を実施し、研修経過を確認している。

専門研修プログラム内部障害系コースの紹介

専門研修プログラムの一つである内部障害系コースでは、将来の多職種心不全チーム医療を担う人材を育成し、循環器理学療法の基礎的・専門的知識や技術の修得に加え、問題対応能力、安全管理能力、医療記録やプレゼンテーションといった医療人としての基本姿勢・態度の育成を目指している。1年間の研修期間中に、心不全や虚血性心疾患、弁膜疾患など様々な循環器疾患の理学療法を経験しながら、病態に応じた専門的理学療法を的確に行うための臨床能力を育成する。On the job trainingによる教育体制を柱とし、臨床業務を行いながら基礎的・専門的知識や技術を習得し、問題対応能力や安全管理能力の育成を進めている。医療記録やカンファレンスでのプレゼンテーションを通して、意見や考えを的確に伝える能力の向上を支援し、また、循環器専門医や慢性心不全看護認定看護師をはじめ、各メディカルスタッフとの緊密なコミュニケーションを通して心不全診療に関わる様々なメディカルスタッフの思考過程を学び、チームの構成員としての役割を理解し、協働できる人材育成

にも努めている。更に、本研修プログラムを補完するために、臨床研究のアシスタント、各種講演会への参加、学術集会での研究発表といった off the job training も進めている。

過去6年で北海道内を中心に全国から7名（道外：3名）の理学療法士が内部障害系コースを修了した。修了後は心臓リハビリテーション指導士や日本理学療法士協会認定理学療法士など関連学会の資格を取得し、1名は大学院へ進学した。また、国際学会（欧州心臓病学会，欧州サルコペニア・悪液質・消耗性疾患学会）での研究発表，英語論文の執筆[2]など、研究活動にも精力的に取り組み、更なるキャリア形成に励んでいる。

今後の課題

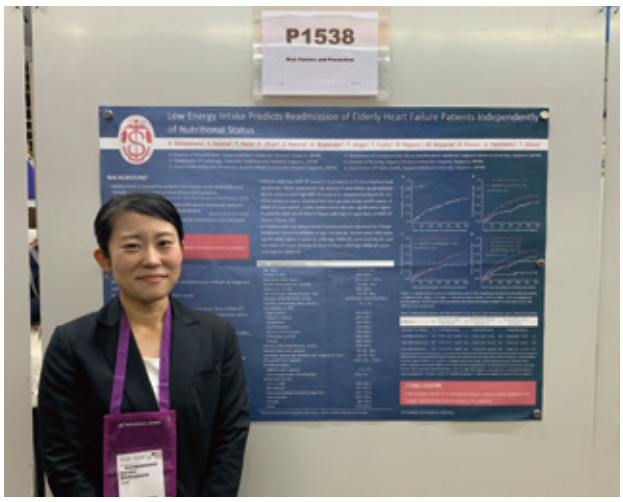
研修プログラムを適切かつ効果的に運用するためには、指導体制を充実化することは極めて重要である。特に、研修指導の質の担保や指導療法士の育成、修了後の継続的な臨床教育環境の整備は急務である。これらに対しては、指導マニュアルの作成や、指導療法士の育成プログラムの整備、他施設との連携強化が重要な対策と考えている。

図：専門研修プログラム（内部障害系コース）の研修風景

a：心不全カンファレンスの様子

b：症例報告会でのプレゼンテーション

c：心臓リハビリテーション学会
第４回北海道支部地方会でのYIA受賞



d：欧州心臓病学会での研究発表

参考文献

1） 札幌医科大学附属病院理学療法士・作業療法士研修センター：https://web.sapmed.ac.jp/ptot-tracen/（2020/4/10 閲覧）

2） Katano S, Yano T, Ohori K, Nobutaka N, Honma S, Shimomura K, Ishigo T, Watanabe A, Honma R, Fujito T, Koyama M, Kouzu H, Hashimoto A, Katayose M, Miura T. Novel prediction equation for appendicular skeletal muscle mass estimation in patients with heart failure: Potential application in daily clinical practice. Eur J Prev Cardiol 2020. [DOI: 10.1177/2047487320904236].