

新規ポリマー結合型抗がん剤 TXB-001 が心毒性リスクの低減につながる可能性を確認

東京慈恵会医科大学疼痛制御研究講座の野中美希特任講師、上園保仁特任教授は東レ株式会社との共同研究により、アンスラサイクリン系抗がん剤^{*1}であるピラルビシン（THP）にポリマーを結合した抗がん剤（コード名：TXB-001）が、既存のアンスラサイクリン系抗がん剤に認められる心毒性（心機能への悪性の副作用）^{*2}を顕著に低減することを、非担がんマウス^{*3}を用いた試験において確認しました。TXB-001は、既存薬と比較して心臓のアンスラサイクリン濃度および蓄積性が低く、この特性が心毒性の低減に関与していると考えられます。今後は、担がん動物モデルでのTXB-001の心毒性の有無を精査し、非臨床段階におけるProof of Concept（POC）^{*4}の確立を目指します。特に治療薬の少ない難治性がんや、心毒性の影響を受けやすい小児・AYA世代^{*5}のがん治療において、有望な新たな選択肢となることが期待されます。

この研究成果は2025年5月6日に **Cardiovascular Toxicology** に掲載されました。

論文情報

雑誌名：Cardiovascular Toxicology

論文タイトル：TXB-001, a newly-developed polymer-conjugated anthracycline, alleviates anthracycline-induced cardiotoxicity

DOI：10.1007/s12012-025-09994-2.

著者：Miki Nonaka^{1†*}（野中美希）、Mikito Hirakata^{2†}（平形美樹人）、Chizuka Sakai²（坂井知津香）、Emi Tomikawa²（富川恵美）、Akiko Izawa²（伊澤明子）、Tatsuya Nishi²（西建也）、Yoko Koga²（古賀陽子）、Kei Takahashi²（高橋圭）、Rieko Shimozono²（下園利恵子）、Kaori Ohshima^{1,3}（大島佳織）、Hideki Narumi²（成見英樹）、Tomoya Miyoshi²（三好智也）、Keiyu Oshida²（大信田系裕）、Masashi Uchida^{2*}（内田将史）、Yasuhiro Uezono¹（上園保仁）

†共同第一著者、*責任著者

1 東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座

2 東レ株式会社 医薬研究所

3 東京大学大学院医学系研究科病因・病理学専攻

【本研究内容についてのお問い合わせ先】

【研究に関すること】

東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座 特任講師 野中 美希（のなか みき）

TEL：03-3433-1111（内線 2358） E-mail：minonaka@jikei.ac.jp

【報道取材申し込み先】

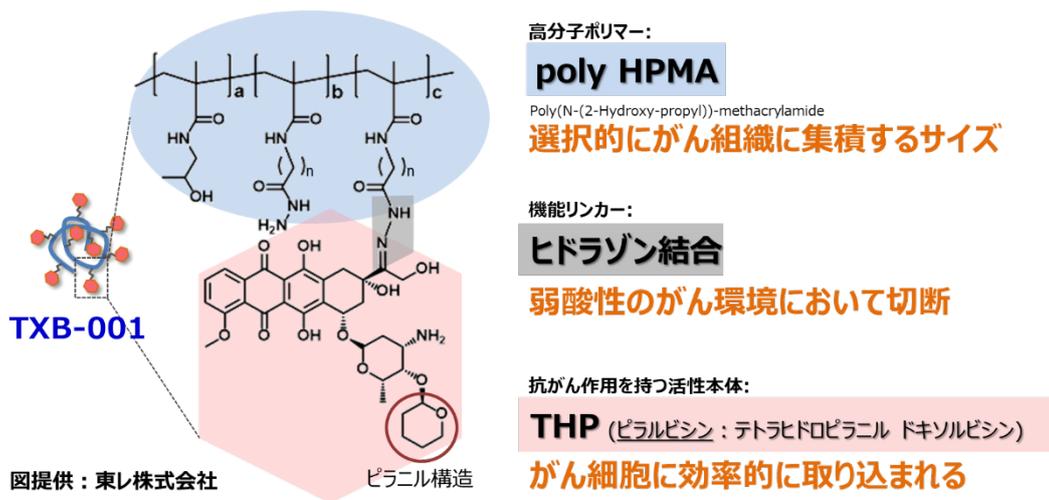
学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課

TEL：03-5400-1280 E-mail：koho@jikei.ac.jp

研究の詳細

1. 背景

抗がん剤による副作用は多くの場合、がんにはなっていない正常な組織が抗がん剤により障害を受けることで起こります。TXB-001 は、がん選択的に薬物送達を行うドラッグデリバリーシステム (DDS) ※6 を用いた薬剤で、最適なポリマーサイズや形状により、腫瘍以外の正常組織への抗がん剤の移行を最小限に抑えることで、副作用低減を図り、腫瘍へ効率的に集積させることで、治療効果を最大限に発揮することが期待されるポリマー結合型アンスラサイクリン系抗がん剤です。



TXB-001 の構造

研究グループはこれまで、担がん動物モデルにおいて TXB-001 が体重低下を伴わずに高い抗腫瘍効果を示すこと、脱毛や手足症候群※7 といった既存のアンスラサイクリン系抗がん剤による副作用リスクを実験動物において低減することを報告してきました。一方で、アンスラサイクリン系抗がん剤投与時に最も問題となる、心毒性に関してはこれまで検討されていませんでした。そこで、研究グループでは既存のアンスラサイクリン系抗がん剤であるドキソルピシン (DOX)、DOX のリポソーム包埋型の DDS 製剤であるドキシル (DOXIL)、THP、および TXB-001 を用いて、心機能への影響について検討を行いました。

2. 方法と結果

本研究では、マウスの尻尾にある静脈から各薬剤を投与し、心機能への影響と、血中および心臓中の各薬剤の濃度の測定を行いました。心毒性が最も強いアンスラサイクリン系抗がん剤は DOX であり、DOXIL も心毒性を持つことが明らかとなりました。THP も心毒性が認められましたが、DOX、DOXIL に比べて毒性はマイルドでした。一方 TXB-001 は、体重や心機能への影響はほとんど認められず、TXB-001 はアンスラサイクリン系抗がん剤で問題となる心毒性を軽減する抗がん剤であることが明らかとなりました。アンスラサイクリン系抗がん剤は心臓への抗がん剤の蓄積が心毒性の発症に関与していると考えられています。そこで、血中および心臓中の薬物濃度の測定を行ったところ、TXB-001 は、心臓中薬物濃度が血中濃度に対し極めて低いことが明らかとなりました。TXB-001 は、心臓への薬剤の蓄積が抑えられた結果心毒性が低減したと考えられ、TXB-001 のコンセプトである、正常組織への移行を抑え、副作用リスクが極めて低い抗がん剤である可能性が示されました。

薬剤	心毒性	心臓中濃度・蓄積性
DOX	 強い	 中等度
DOXIL	 中等度	 高い
THP	 軽度	 低い
TXB-001	 低い	 低い

TXB-001 は心毒性ならびに心臓中濃度・蓄積性が低い抗がん剤（非臨床研究）
 ※活性体アンスラサイクリンとして

3. 今後の展望

医療技術の進歩や、新薬の開発が行われている現代においてもなお、アンスラサイクリン系抗がん剤は多くのがん種で使用されています。特に、小児がん患者には一次治療^{*8}としてアンスラサイクリン系抗がん剤が広く使用されています。アンスラサイクリン系抗がん剤による心機能障害は不可逆性で、極めて予後不良であり、その治療は心不全治療薬による対処療法のみとなっています。心毒性は命に直結する副作用であるため、生涯で投与できるアンスラサイクリン量は制限があり（累積投与量^{*9}上限）、その投与量を超えると心毒性のリスクが高まるため、薬剤の投与を行うことはできません。累積投与量上限を超えずとも、心毒性は起こることがしばしばあり、十分な抗腫瘍効果を得ながら、治療継続が困難となる心毒性を克服するがん治療薬の開発は急務とされています。

本研究により、TXB-001 は抗腫瘍効果を十分に期待できる有効用量を投与しても、心臓へ悪影響を及ぼさないことが実験動物において明らかとなったことから、心毒性のリスクを心配することなく、治癒に至るまで治療を完遂できる可能性が広がりました。小児・AYA 世代の患者は、がん治癒後の人生が長いこと、副作用に苦しむ人生を送るリスクが TXB-001 によって軽減されると考えられます。今後、担がん動物モデルを用いて、抗腫瘍効果を得ながら心毒性を発症することがないかを十分検討し、難治がんや小児・AYA 世代の治療選択として TXB-001 が候補となるようなエビデンスの蓄積を行い、臨床開発を目指して研究を進めていきます。

4. 脚注、用語説明

※1 アンスラサイクリン系抗がん剤・・・細胞の増殖に必要な DNA や RNA の合成を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する抗がん剤で、多くの種類のがん治療薬に使用されています。がん細胞だけでなく正常細胞にも作用し、特に心機能を傷害するため命に直結するような副作用が問題となっています。

- ※2 心毒性・・・抗がん剤治療によって心臓に悪影響を及ぼす副作用のこと。具体的には心機能の低下、不整脈、心不全などの症状を引き起こす可能性があります。
- ※3 非担がんマウス・・・がん細胞を移植していないマウスのことです。
- ※4 Proof of Concept (POC)・・・新しいアイデア、コンセプト、技術などが、実際に実現可能か検証するプロセスのことです。
- ※5 AYA 世代・・・Adolescent and Young Adult (思春期・若年成人) の略で 15 歳から 39 歳の世代を指します。
- ※6 ドラッグデリバリーシステム (DDS)・・・薬物を体内の特定の部位に送り届けることで、薬効を最大限に発揮させ、副作用を低減する技術のことです。
- ※7 手足症候群・・・抗がん剤によって手や足の皮膚・爪の細胞が障害されることで起こる副作用です。
- ※8 一次治療・・・がん治療において、がんの診断が確定した後に初めて行われる薬物療法のことです。
- ※9 累積投与量・・・一定期間にわたって体に投与した薬の総量のことを指します。アンストラサイクリン系抗がん剤は、一定の投与量を超えると心毒性のリスクがあるため、累積投与量の上限が決まっています。

5. 主な研究資金

本研究は、日本学術振興会 JSPS 科研費 [助成番号：22K06849] および東レ株式会社からの助成を受けて実施されました。