

2012. 9. 4

ジギタリスの想定外の作用——癌免疫作用

ジギタリスの想定外の作用が注目を集めている。癌免疫作用である。

ジギタリスは、皆さんご存知のように心不全に使われる強心薬であり、以前は切り札的存在であった。ジギタリスの有効性に関する臨床大規模試験のPROVED試験(Prospective Randomized study Of Ventricular failure and Efficacy of Digoxin、1993年)、RADIANCE試験(Randomized Assessment of Digoxin on Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme、1993年)では、ジゴキシン投与中の心不全患者でその投与中止の影響を調べている。ジギタリス中止により、心不全の症状が有意に悪化した。

一方、DIG試験(Digoxin Investigation Group trial、1997年)では、心不全患者の生存におけるジゴキシンの効果を調べたが、ジゴキシン投与群で死亡率を改善するデータは得られなかった。すなわち、ジゴキシン治療は心不全の症状改善をもたらしたが、長期予後の改善にはつなげていない。

これらの臨床大規模試験の結果をもとに、心不全に対するジギタリスの使用は中等症～重症心不全患者の症状改善目的に限定される傾向にある。このジギタリスに、抗癌作用というクリスチアーノ・ロナウドの無回転フリーキックばりの変化球的薬効が浮上してきた。癌免疫という異分野の話であるが、ジギタリスという循環器疾患とは切っても切り離せない薬物に関する話題なので、今月は下記の論文を取り上げることとした。

Cardiac glycosides exert anticancer effects by inducing immunogenic cell death
Laurine Menger et al.

[Sci.Transl.Med.2012;4:143ra99](#)

■ 抗癌剤の癌免疫作用

抗癌剤は、DNA障害、代謝障害などにより細胞死を誘導し抗癌作用を発揮する。ところが、抗癌剤の中で、アントラサイクリン系薬(ドキソルビシン、ドキソサイクリンなど)、および白金製剤のオキサリプラチン系薬(シスプラチン、カルボプラチンなど)の一部は、野生型マウスに比べて免疫不全マウスでその効果が弱いことが知られている。

このことから、癌細胞死により惹起される癌免疫作用が、これらの薬物の抗癌剤の有効性に関与

することが示唆される。癌免疫には、抗原提示細胞の樹状細胞dendritic cells (DCs)が重要である。樹状細胞は昨年のノーベル医学生理学賞受賞対象であり、受賞者の1人ラルフ・スタインマン博士ご自身が膵臓癌を患っており、樹状細胞を使った治療を4年半続けてきたが、受賞発表の数日前に死亡していたことは記憶に新しい。

Mengerらは、癌免疫作用を光学的にハイスループットでアッセイするシステムを構築し、FDAで認可あるいは試験中の1040個の薬物を評価しランキング付けした。そのベスト10の薬を表1に示す。

表1 癌免疫作用で評価したランキングベスト10(Mengerら)[クリックに拡大]

ランク	薬物	薬物の種類
1	Doxorubicin ドキソルピシン	アントラサイクリン系抗癌剤
2	Digoxin ジゴキシシン	ジギタリス
3	Digitoxin ジギトキシシン	ジギタリス
4	Epirubicin エピルピシン	アントラサイクリン系抗癌剤
5	Ouabain ウアバイン	ジギタリス (未臨床応用)
6	Gramicidine グラミシジン	抗生物質
7	Pyrrhithione zinc ジンクピリチオン	抗菌剤・防腐剤
8	Mepartricine メパルトリシン	抗癌剤
9	Lanatoside C ラナトシドC	ジギタリス (未臨床応用)
10	Mitoxantrone ミトキサントロン	アントラサイクリン系抗癌剤

アントラサイクリン系を中心に4つの抗癌剤が含まれることは予想通りであるが、ベスト10の中に実に4つもジギタリスが含まれることは驚きである。皆さんなじみの深いジゴキシシン、ジギトキシシンはそれぞれNo.2とNo.3の座を占めている。

■ 動物実験でのジギタリスの抗癌作用

そこでMengerらは、まずマウスでジギタリスの癌免疫作用を2つの実験で確かめた。

1つは癌免疫アッセイである。細胞毒性抗癌剤マイトマイシンC(MitoC)により、試験管内で肝細胞癌の細胞死を誘導し、死細胞をマウスの片側の腹部皮下に移植する。同マウスで、肝癌細胞を対側の腹部皮下に移植し、腫瘍形成を評価している。MitoC単独では30日で90%近くのマウスに腫瘍が出現したが、MitoCにジゴキシシンあるいはジギトキシシンを加えると、腫瘍の出現が10~35%と著明に減少した(図1A)。

もう1つの実験では、肝癌細胞をマウス皮下に移植し、ジギタリスの抗癌作用を野生型のC57BL/6マウスと免疫不全nu/nuマウスで検討している。野生型のC57BL/6マウスではMitoCを単独で投与した場合に比べて、ジゴキシシンと併用した場合は、有意に癌の拡大が抑制されたが

(図1B左)、免疫不全マウスnu/nuではこのジギタリスによる腫瘍抑制作用は見られなかった(図1B右)。これらの実験から、ジギタリスには抗癌作用があり、これは癌免疫を介するものであることが示唆される。

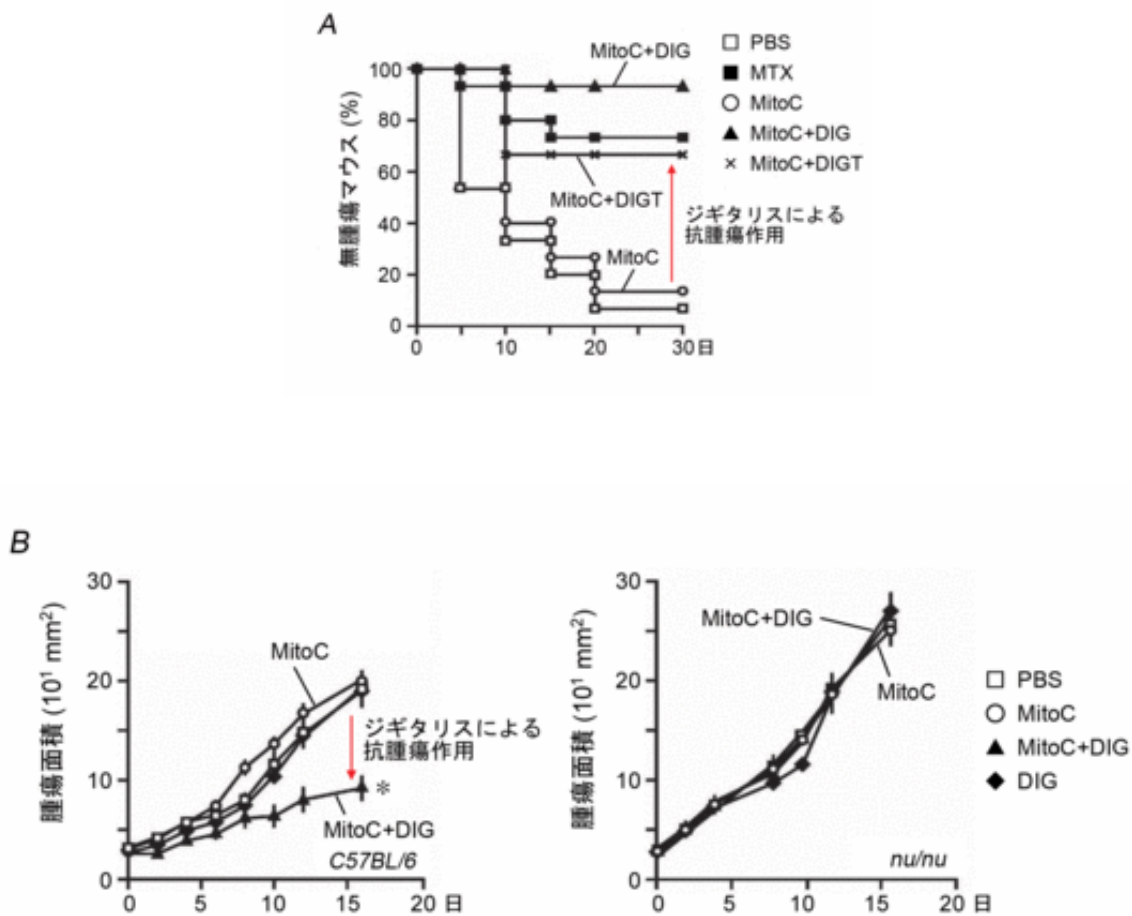


図1 マウスにおけるジギタリスの抗癌作用

A; 癌免疫アッセイ。MitoCで肝細胞腫瘍の細胞死を引き起こし、死細胞を片側腹部皮下に移植し、対側腹部皮下に肝癌細胞を移植。MitoCでは約90%で腫瘍形成が起こるが、MitoC+DIGあるいはMitoC+DIGTでは腫瘍形成が著明に抑制された。

B; 肝癌細胞の腫瘍増大に対する抗癌剤の効果の検討。免疫が正常のC57BL/6マウスではMitoC+DIGにより腫瘍増大が抑制されたが(左)、免疫不全のnu/nuマウスではMitoC+DIGによる腫瘍増大が抑制されなかった(右)。

PBS:リン酸バッファー、MTX:メソトレキセート、MitoC:マイトマイシンC、DIG:ジゴキシン、DIGT:ジギトキシン、*: $P < 0.05$

■ヒトでのジギタリスの抗癌作用

Mengerらは次に、動物実験で見られたジギタリスの抗癌作用が、ヒトの癌でも見られるかどうか後ろ向き検討を行った。

テキストベースで、1981年から2009年までにジギタリスの投与中に抗癌剤治療を受け患者145人を抽出し、癌のタイプ・ステージ、抗癌剤治療、性、他のリスク因子(例えば、乳癌患者ではエストロ

ゲン受容体やHER2の発現、肝細胞癌患者では α フェトプロテイン値など)をマッチングさせたジギタリス非投与コントロール群290名と比較した。すると、ジギタリス投与群で約40%のリスク軽減効果が見られた(図2A)。

サブグループ解析として、乳癌患者でアントラサイクリン系薬と非アントラサイクリン系薬を用いた場合を比較した。癌免疫作用を有するアントラサイクリン系薬で治療した患者ではジギタリスによる上乗せ効果は見られなかったが(図2B左)、癌免疫作用を持たない非アントラサイクリン系薬で治療した患者ではジギタリスによる生存率改善が見られた(図2B右)。これはアントラサイクリン系薬がもともと癌免疫作用を持っていることが原因と考えられる。

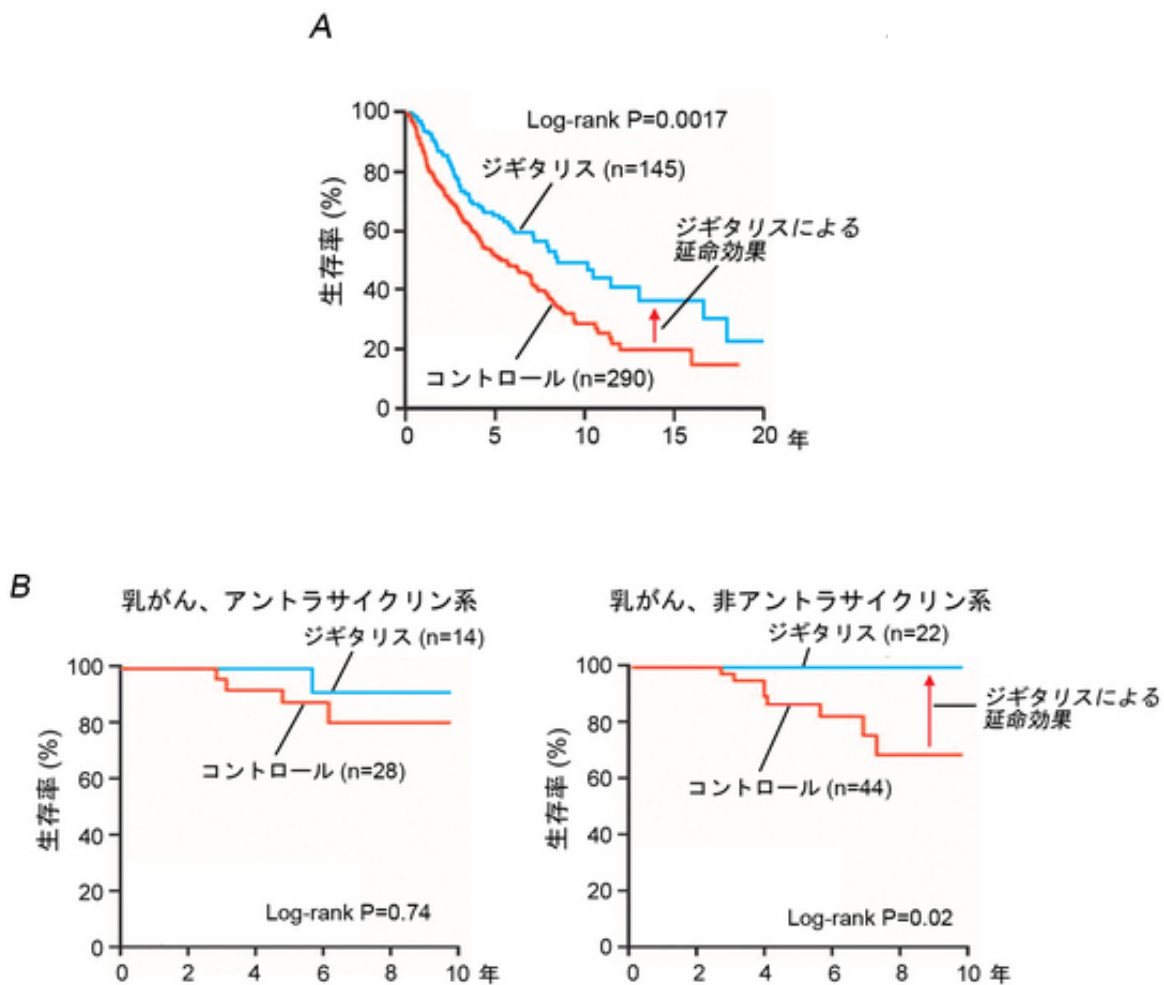


図2 ヒト癌におけるジギタリスの抗癌作用

A; 抗癌剤投与(コントロール)に対して、ジギタリスが併用されている患者では生存率が有意に延長した。
 B; サブグループ解析で、乳癌で癌免疫作用をもつアントラサイクリン系薬治療患者ではジギタリスによる延命効果は認められなかったが(左)、癌免疫作用をもたない非アントラサイクリン系薬治療患者ではジギタリスにより延命効果が見られた。

■ 本論文から見てくるもの

以上のことから、ジギタリスに癌免疫作用があることがマウスとヒトで示された。本論文を読んでさっそくジギタリスを抗癌剤治療に併用すべきかという、そうは単純にはいかないだろう。臨床家にとっては、非アントラサイクリン系・非オキサリプラチン系薬物を使用している癌患者で、偶然心

房細動を合併している場合、そのレートコントロールにベラパミル・ β ブロッカーよりジギタリスを積極的にチョイスする、あるいは偶然心不全を合併しPDE阻害薬などと迷った場合ジギタリスを積極的に投与する、などが現時点では妥当な対応ではないだろうか？ ジギタリスを抗癌薬と積極的に併用するためには、ジギタリスを用いたランダムイズ前向き臨床試験を行う必要があるだろう。

また、タイトルに「想定外の」と銘打ったが、ほとんどすべての細胞がもつナトリウムポンプを阻害するジギタリスが心不全にしか効かない方が想定外なのかもしれない。今後は、もっと他の意外な作用が同定される可能性さえ感じられる。

日経BP社

© 2006-2012 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.