

論 文 内 容 要 旨

題目 Discovery of preventive drugs for cisplatin-induced acute kidney injury using big data analysis

(ビッグデータ解析を用いたシスプラチン誘発急性腎障害に対する予防薬の探索)

著者 Masaya Kanda, Mitsuhiro Goda, Akiko Maegawa, Toshihiko Yoshioka, Ami Yoshida, Koji Miyata, Fuka Aizawa, Takahiro Niimura, Hirofumi Hamano, Naoto Okada, Takumi Sakurada, Masayuki Chuma, Kenta Yagi, Yuki Izawa-Ishizawa, Hiroaki Yanagawa, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa

令和4年発行 Clinical and Translational Science に掲載予定

内容要旨

シスプラチンは白金製剤であり、多くの悪性固形腫瘍に対する化学療法において用いられる抗がん剤である。肺がん、膀胱がん、子宮頸がん、頭頸部がんをはじめ様々な固形がんに対して適応があり、多くのレジメンにキードラッグとして組み込まれている。しかし、臨床ではしばしばその副作用が問題となっており、腎障害、悪心・嘔吐、聴覚障害など様々な症状を引き起こすことが知られている。その中でも腎障害は投与された患者の約30%が発症するといわれており、不可逆的な障害が起こる可能性もある。患者の Quality of Life を左右することから、シスプラチンの用量制限毒性の一つとなっている。現在シスプラチン誘発腎障害の予防として、ハイドレーション法や利尿薬・マグネシウムの投与が一般的に行われているものの、これらの支持療法の有効性に関するエビデンスは乏しい。治療強度の維持のため、シスプラチン投与時は腎機能を悪化させないことが非常に重要であり、新しい予防法の確立が求められている。そこで本研究では、シスプラチン誘発腎障害に対する新規予防薬開発を目的に、創薬支援 AI、遺伝子発現データベース解析、大規模医療情報解析を用いて、臨床応用可能性の高いシスプラチン誘発腎障害予防薬候補を探索し、基礎実験により予防薬候補の有効性を検証した。

シスプラチン誘発腎障害予防薬候補の探索にあたり、疾病に関係する様々な分子・遺伝子の情報を解析し、パスウェイマップ状に表示できる創薬支援 AI である Cascade Eye を用いて、シスプラチン誘発腎障害の促進に関連する遺伝

子7個と抑制に関連する遺伝子13個の合計20個のシスプラチン誘発腎障害関連遺伝子を同定した。同定した遺伝子に着目して、米国国立衛生研究所が提供する遺伝子発現データベースである Library of Integrated Network-based Cellular Signatures (LINCS) を用いてシスプラチン誘発腎障害による遺伝子発現変化を打ち消す薬剤を探索した結果、10個の既存承認薬が予防薬候補として抽出された。さらに、世界最大の有害事象自発報告データベースである Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) による解析を行なった結果、フェノフィブラートがシスプラチン誘発腎障害を抑制する可能性の高い既存承認薬として同定された。そこで、シスプラチン誘発腎障害に対するフェノフィブラートの有効性を検証するために、シスプラチン誘発腎障害モデルマウスおよびヒト近位尿細管細胞である HK2 細胞を用いて評価した。その結果、シスプラチン投与によるクレアチニンクリアランスの減少および近位尿細管障害マーカーである kidney injury molecule-1 (Kim-1) mRNA 発現量の上昇がフェノフィブラート併用により有意に改善された。また、組織学的評価においてもシスプラチン単独投与群に比べてフェノフィブラート併用群において用量依存的に有意に改善された。HK2 細胞を用いた検討により、フェノフィブラートは peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha$  を介してシスプラチン誘発細胞障害に対する保護作用を示す可能性が示唆された。

以上の結果から、創薬支援 AI と大規模医療情報データベースを用いた解析により同定されたフェノフィブラートが、シスプラチン誘発腎障害の予防薬になる可能性が示唆された。